

B14

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. April 2002 (25.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/32898 A2(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 451/00

Gau-Algesheim (DE). SPECK, Georg [DE/DE]; In der Bitz 10, 55218 Ingelheim am Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11243

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. September 2001 (28.09.2001)

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(30) Angaben zur Priorität:
100 50 995.9 14. Oktober 2000 (14.10.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEISSNER, Helmut [DE/DE]; Haligartenstr. 9, 55218 Ingelheim (DE). MORSCHHÄUSER, Gerd [DE/DE]; Obere Muhl 9, 55218 Ingelheim (DE). PIEPER, Michael, Paul [DE/DE]; Selztalstr. 108, 55218 Ingelheim (DE). POHL, Gerald [DE/DE]; Akazienweg 12, 88400 Biberach (DE). REICHL, Richard [DE/DE]; Im Hippel 55, 55435**WO 02/32898 A2**
(54) Title: NOVEL ANTICHOLINERGICS, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: NEUE ANTICHOLINERGIKA, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to novel anticholinergics of general formula (1) wherein A, X⁻ and the radical R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ can have the meaning as cited in the claims and the description. The invention also relates to the production thereof in addition to the use thereof as medicaments.(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Anticholinergika der allgemeinen Formel (1), worin A, X⁻ und die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

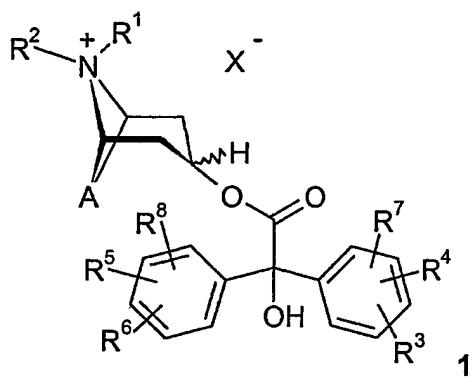
WO 02/32898

PCT/EP01/11243

**Neue Anticholinergika, Verfahren zu deren Herstellung
und deren Verwendung als Arzneimittel**

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Anticholinergika der allgemeinen Formel 1

5



worin A, X⁻ und die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

10

Hintergrund der Erfindung

Anticholinergika können bei einer Vielzahl von Erkrankungen therapeutisch sinnvoll eingesetzt werden. Hervorzuheben sind hier beispielsweise die Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Zur Therapie dieser Erkrankungen werden durch die WO 92/16528 Anticholinergika vorgeschlagen, die ein Scopin-, Tropenol- oder auch Tropin-Grundgerüst aufweisen.

Die der WO 92/16528 zugrunde liegende Aufgabe zielt auf die Bereitstellung von anticholinerg wirksamen Verbindungen, die durch eine lang andauernde Wirksamkeit gekennzeichnet sind. Zur Lösung dieser Aufgabe werden durch die WO 92/16528 unter anderem Benzilsäureester des Scopins, Tropenols oder auch Tropins offenbart.

Zur Therapie chronischer Erkrankungen ist es häufig wünschenswert, Arzneimittel mit einer längeren Wirkungsdauer bereitzustellen. Hierdurch kann in der Regel gewährleistet werden, daß die zur Erzielung des therapeutischen Effekts erforderliche Konzentration des Wirkstoffs im Organismus über einen längeren Zeitraum gegeben ist, ohne eine allzu häufige, wiederholte Gabe des Arzneimittels durchführen zu müssen. Die Applikation eines Wirkstoffs in längeren zeitlichen Abständen trägt im übrigen in hohem Maße zum Wohlbefinden des Patienten bei. Besonders wünschenswert ist die Bereitstellung eines Arzneimittels, welches

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

2

therapeutisch sinnvoll durch einmalige Applikation pro Tag (Einmalgabe) eingesetzt werden kann. Eine einmal pro Tag erfolgende Anwendung hat den Vorteil, daß der Patient sich relativ schnell an die regelmäßige Einnahme des Medikaments zu bestimmten Tageszeiten gewöhnen kann.

5

Um als einmal täglich anwendbares Medikament zum Einsatz kommen zu können, sind an den zu applizierenden Wirkstoff besondere Anforderungen zu stellen.

Zunächst sollte der nach Gabe des Arzneimittels erwünschte Wirkungseintritt relativ schnell erfolgen und im Idealfall über einen sich daran anschließenden längeren

10 Zeitraum eine möglichst konstante Wirksamkeit aufweisen. Andererseits sollte die Wirkdauer des Arzneimittels einen Zeitraum von etwa einem Tag nicht wesentlich überschreiten. Im Idealfall zeigt ein Wirkstoff ein derart geartetes Wirkungsprofil, daß sich die Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels, welches den Wirkstoff in therapeutisch sinnvollen Dosen enthält, gezielt steuern läßt.

15

Es wurde gefunden, daß die in der WO 92/16528 offenbarten Benzilsäureester des Scopins, Tropenols oder auch Tropins diesen erhöhten Anforderungen nicht genügen. Sie sind aufgrund ihrer extrem langen Wirkungsdauer, die den vorstehend genannten Zeitraum von etwa einem Tag deutlich überschreiten, nicht als

20 Einmalgabe pro Tag therapeutisch nutzbar.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Anticholinergika bereitzustellen, die aufgrund ihres Wirkungsprofils die Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels erlauben. Es ist ferner Aufgabe der Erfindung,

25 Verbindungen bereitzustellen, die durch einen relativ raschen Wirkungseintritt gekennzeichnet sind. Es ist des weiteren Aufgabe der Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, die nach raschem Wirkungseintritt über einen sich daran anschließenden längeren Zeitraum eine möglichst konstante Wirksamkeit aufweisen. Ferner ist es Aufgabe der Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, deren 30 Wirkdauer einen Zeitraum von etwa einem Tag bei therapeutisch sinnvoll einsetzbaren Dosierungen nicht wesentlich überschreitet. Schließlich ist es Aufgabe der Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, die ein Wirkungsprofil aufweisen, welches eine gute Steuerbarkeit des therapeutischen Effekts (das heißt volle therapeutische Wirkung ohne Nebenwirkung durch Kumulation der Substanz im 35 Organismus) gewährleistet.

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

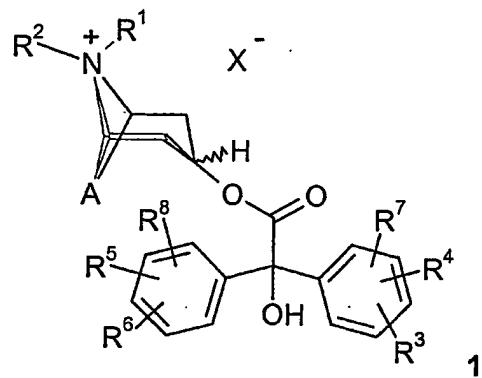
3

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die vorstehend genannten Aufgaben durch Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gelöst werden, in denen wenigstens einer der Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ nicht Wasserstoff bedeutet.

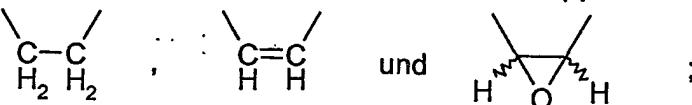
5

Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung auf Verbindungen der allgemeinen Formel 1



worin

10 A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



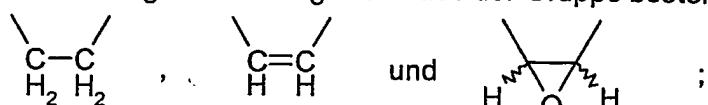
X- ein einfach negativ geladenes Anion,

R¹ und R² C₁-C₄-Alkyl, welches gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann;

15 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, gleich oder verschieden, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, CF₃, CN, NO₂ oder Halogen, mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ nicht Wasserstoff ist, bedeuten.

20 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, Methylsulfat, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat,

25 bevorzugt Bromid,

R¹ und R² gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, der

WO-02/32898

PCT/EP01/11243

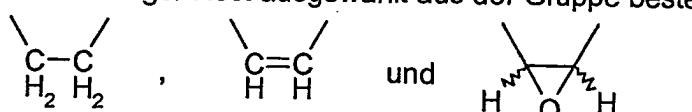
4

gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann,
bevorzugt unsubstituiertes Methyl;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl,
Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF₃ oder NO₂,
mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷
und R⁸ nicht Wasserstoff ist, bedeuten.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

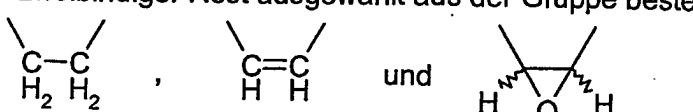


X - Bromid;

R¹ und R² gleich oder verschieden Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;
R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl,
Methyloxy, Fluor, Chlor oder Brom, mit der Maßgabe, daß wenigstens
einer der Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ nicht Wasserstoff ist,
bedeuten.

Erfnungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

20 A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

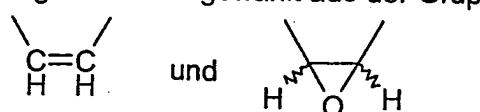


X - Bromid;

R¹ und R² gleich oder verschieden Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;
R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Fluor, Chlor oder
Brom, mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der
Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ nicht Wasserstoff ist, bedeuten.

Erfnungsgemäß von besonderer Bedeutung sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

30 A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X - Bromid;

R¹ und R² gleich oder verschieden Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

5

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 , gleich oder verschieden, Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom, mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 nicht Wasserstoff ist, bedeuten.

5 Von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung sind die Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

X - Bromid;

10 R^1 und R^2 Methyl;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 , gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 nicht Wasserstoff ist, bedeuten.

15 Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen der Formel 1 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können die Reste R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 , sofern sie nicht Wasserstoff bedeuten, jeweils ortho, meta oder para bezüglich der Verknüpfung zur "-C-OH"-Gruppe angeordnet sein. Sofern keiner der Reste R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 Wasserstoff bedeutet sind R^3 und R^5 bevorzugt in para-Position und R^4, R^6, R^7 und R^8 bevorzugt in ortho- oder meta-Position, besonders bevorzugt in meta-Position verknüpft. Besonders bevorzugt sind

20 Verbindungen der Formel 1, in denen die Reste R^7 und R^8 Wasserstoff bedeuten. Sofern in diesem Fall einer der Reste R^3 und R^4 und einer der Reste R^5 und R^6 Wasserstoff bedeutet, ist der jeweils andere Rest bevorzugt in meta- oder para-Position, besonders bevorzugt in para-Position verknüpft. Sofern keiner der Reste R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 Wasserstoff bedeutet sind erfindungsgemäß die

25 Verbindungen der allgemeinen Formel 1 besonders bevorzugt, in denen die Reste R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die selbe Bedeutung aufweisen.

30 Verbindungen der allgemeinen Formel 1 besonders bevorzugt, in denen die Reste R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die selbe Bedeutung aufweisen.

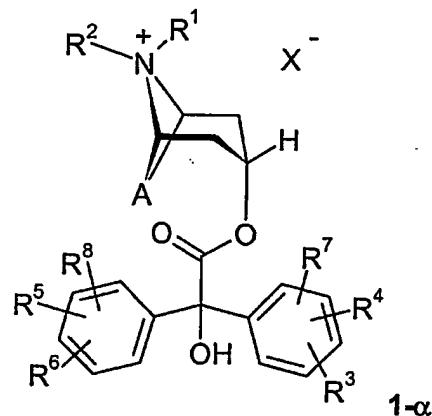
WO 02/32898

PCT/EP01/11243

6

Von besonderer Bedeutung sind erfindungsgemäß die Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in denen der Ester-substituent am Stickstoff-bicylus α -konfiguriert ist. Diese Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel 1- α

5



Die nachfolgenden Verbindungen sind erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung:

- 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid;
- 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid;
- 10 - 4,4'-Dichlorbenzilsäurescopinester-Methobromid;
- 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid;
- 3,3'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid;
- 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid;
- 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Ethylbromid;

15

Als Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Propyl oder auch Butyl werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen Me, Et, Prop oder Bu verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyl n-Propyl und iso-Propyl, Butyl umfaßt iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl etc.

25 Als Alkyloxygruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über ein Sauerstoffatom verknüpft sind. Beispielsweise werden genannt: Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder Butyloxy. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen MeO-, EtO-, PropO- oder BuO- verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

7

Definitionen Propyloxy und Butyloxy alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyloxy n-Propyloxy und iso-Propyloxy, Butyloxy umfaßt iso-Butyloxy, sec. Butyloxy und tert.-Butyloxy etc. Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung statt der Bezeichnung Alkyloxy auch die

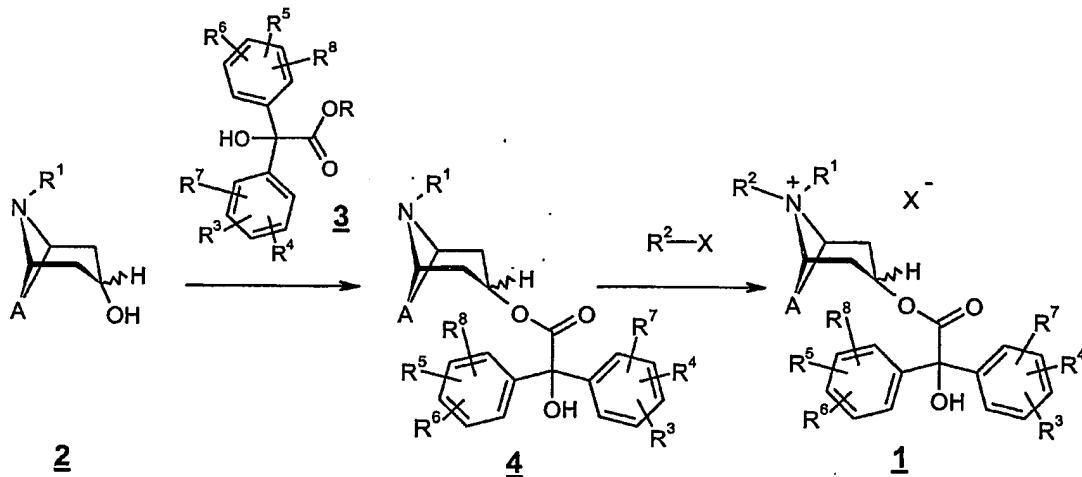
- 5 Bezeichnung Alkoxy verwendet. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy gelangen dementsprechend gegebenenfalls auch die Ausdrücke Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy zur Anwendung.

Halogens steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder

- 10 Jod. Sofern nicht gegenteilig angegeben, gilt Brom als bevorzugtes Halogen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann, wie nachstehend erläutert, zum Teil in Analogie zu im Stand der Technik bereits bekannten Vorgehensweisen erfolgen (Schema 1).

15



Schema 1:

Ausgehend von den Verbindungen der Formel 2 gelingt der Zugang zu den Estern

- 20 der allgemeinen Formel 4 durch Umsetzung mit den Benzilsäureestern der Formel 3, in denen R beispielsweise für einen C₁-C₄-Alkylrest steht. Diese Umsetzung kann beispielsweise in einer Natriumschmelze bei erhöhter Temperatur, bevorzugt bei ca. 50-150°C, besonders bevorzugt bei etwa 90-100°C bei niedrigem Druck, bevorzugt bei unter 500mbar, besonders bevorzugt bei unter 75mbar durchgeführt werden.
- 25 Alternativ dazu können statt der Benzilsäureester 3 auch die entsprechenden α-Chlor-Verbindungen (Cl statt OH) eingesetzt werden. In diesem Fall kann die Umsetzung in Analogie zu den in der WO 92/16528 offenbarten Synthesebeispielen, auf die an dieser Stelle voll inhaltlich Bezug genommen wird, durchgeführt werden.

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

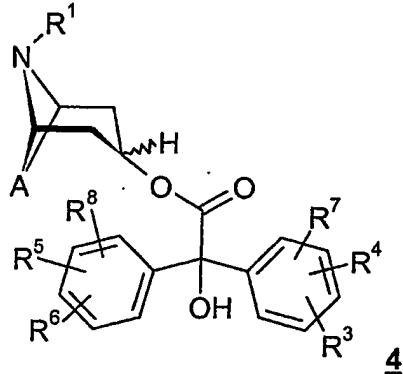
8

Die so erhaltenen Verbindungen der Formel 4 lassen sich durch Umsetzung mit den Verbindungen R²-X, in denen R² und X die vorstehend genannten Bedeutungen haben können, in die Zielverbindungen der Formel 1 überführen. Auch die Durchführung dieses Syntheseschritts kann in Analogie zu den in der WO 92/16528 offenbarten Synthesebeispielen erfolgen.

Alternativ zu der in Schema 1 dargestellten Vorgehensweise zur Synthese der Verbindungen der Formel 4 lassen sich die Derivate 4, in denen der Stickstoffbicyclus ein Scopin-Derivat darstellt, durch Oxidation von Verbindungen der Formel 4 erhalten, in denen der Stickstoffbicyclus ein Tropenyl-Rest ist. Hierzu kann erfindungsgemäß wie folgt vorgegangen werden.

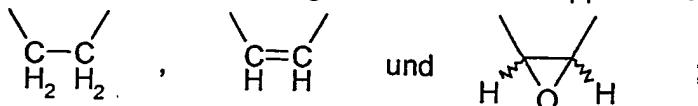
Die Verbindung 4, in der A für -CH=CH- steht, wird in einem polaren organischen Lösemittel, bevorzugt in einem Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), Dimethylacetamid und Dimethylformamid, bevorzugt Dimethylformamid suspendiert und anschließend erwärmt auf eine Temperatur von ca. 30-90°C, vorzugsweise 40-70°C. Anschließend wird ein geeignetes Oxidationsmittel zugegeben und bei konstanter Temperatur 2 bis 8 Stunden, bevorzugt 3 bis 6 Stunden geführt. Als Oxidationsmittel kommt bevorzugt Vanadiumpentoxid im Gemisch mit H₂O₂, besonders bevorzugt H₂O₂-Harnstoffkomplex in Kombination mit Vanadiumpentoxid zur Anwendung. Die Aufarbeitung erfolgt auf üblichem Wege. Die Reinigung der Produkte kann je nach Kristallisationsneigung durch Kristallisation oder Chromatographie erfolgen.

Wie in Schema 1 ersichtlich, kommt den Zwischenprodukten der allgemeinen Formel 4 eine zentrale Bedeutung zu. Dementsprechend zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf die Intermediate der Formel 4



worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



WO 02/32898

PCT/EP01/11243

9

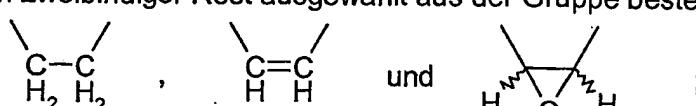
R¹ C₁-C₄-Alkyl, welches gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, gleich oder verschieden, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, CF₃, CN, NO₂ oder Halogen, mit der

5 Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ nicht Wasserstoff ist, bedeuten.

Bevorzugt sind die Intermediate der allgemeinen Formel 4, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



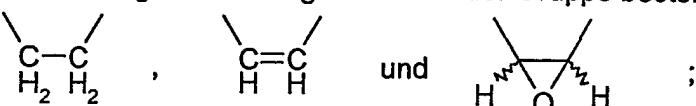
10 R¹ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl,

15 Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF₃ oder NO₂, mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ nicht Wasserstoff ist bedeuten.

Besonders bevorzugt sind die Intermediate der allgemeinen Formel 4, worin

20 A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



R¹ Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

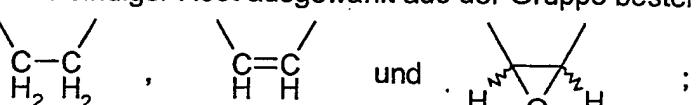
R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl,

Methyloxy, Fluor, Chlor oder Brom, mit der Maßgabe, daß wenigstens

25 einer der Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ nicht Wasserstoff ist, bedeuten.

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind die Intermediate der allgemeinen Formel 4, worin

30 A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



R¹ Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom, mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der

WO 02/32898

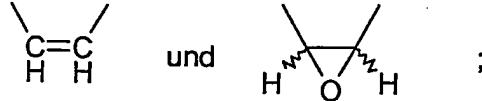
PCT/EP01/11243

10

Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ nicht Wasserstoff ist, bedeuten.

Erfnungsgemäß von besonderer Bedeutung sind ferner die Intermediate der allgemeinen Formel 4, worin

5 A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



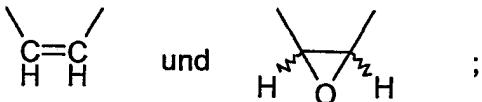
R¹ Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom, mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ nicht Wasserstoff ist, bedeuten.

10

Von erfundungsgemäß herausragender Bedeutung sind die Intermediate der allgemeinen Formel 4, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



15

R¹ Methyl;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ nicht Wasserstoff ist, bedeuten.

20

Wie in den Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können auch in den Intermediate der Formel 4 die Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, sofern sie nicht Wasserstoff bedeuten, jeweils ortho, meta oder para bezüglich der Verknüpfung zur "-C-OH"-Gruppe angeordnet sein. Sofern keiner der Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und

25 R⁸ Wasserstoff bedeutet sind R³ und R⁵ bevorzugt in para-Position und R⁴, R⁶, R⁷ und R⁸ bevorzugt in ortho- oder meta-Position, besonders bevorzugt in meta-Position verknüpft. Besonders bevorzugt sind Intermediate der Formel 4 in denen R⁷ und R⁸ Wasserstoff bedeuten. Sofern in diesem Fall einer der Reste R³ und R⁴ und einer der Reste R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeutet, ist der jeweils andere Rest

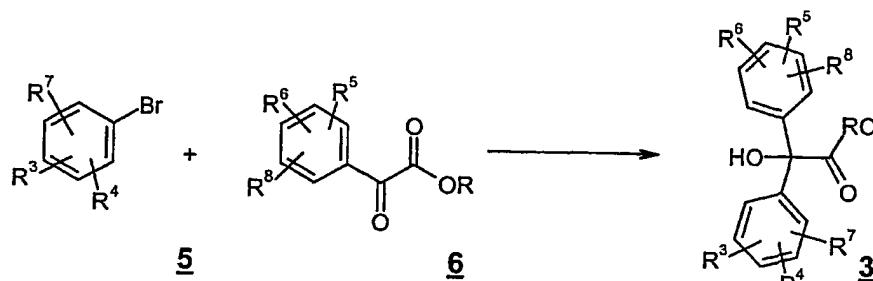
30 bevorzugt in meta- oder para-Position, besonders bevorzugt in para-Position verknüpft. Sofern keiner der Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoff bedeutet sind erfundungsgemäß die Intermediate der allgemeinen Formel 4 besonders bevorzugt, in denen die Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ dieselbe Bedeutung aufweisen.

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

11

Zur Herstellung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formel 4 werden entsprechend substituierte Benzilsäure-Derivate der allgemeinen Formel 3 eingesetzt. Diese werden in Analogie zu im Stand der Technik bekannten Verfahren durch Umsetzung von aus den Bromiden 5 in situ generierten Grignard-Reagentien 5 mit den aromatischen α -Carbonyl-carbonsäureestern 6 erhalten.

**Schema 2:**

Die Reaktion wird in wasserfreien organischen Lösemitteln, bevorzugt in etherischen Lösemitteln, besonders bevorzugt in einem Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe

- 10 Diethylether, Dioxan und Tetrahydrofuran (THF), wovon letzterem besondere Bedeutung zukommt, geführt. Die Generierung des Grignardreagenzes erfolgt aus den Bromiden 5 durch Umsetzung mit Mg-Spänen. Gegebenenfalls kann der Zusatz eines Reaktionsstarters wie Jod oder Dibromethan erforderlich sein. Zur Vervollständigung der Bildung des Grignard-Reagenzes kann es erforderlich sein,
- 15 die Reaktion über einen Zeitraum von 0,5 bis 2 Stunden zu erwärmen, bevorzugt auf über 30°C, besonders bevorzugt auf über 50°C. Die Obergrenze des hierzu wählbaren Temperaturbereichs bestimmt sich naturgemäß aus der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels. Das so erhaltene Grignard-Reagenz wird dann zu einer Lösung von 6 in einem der vorstehend genannten Lösemittel langsam
- 20 zugetropft. Hierbei kann bei Raumtemperatur, vorzugsweise aber bei einer Temperatur im Bereich von 0-15°C gearbeitet werden. Die Reaktion ist in der Regel nach 1 bis 4 Stunden vollständig. Die Aufarbeitung erfolgt nach üblichen Methoden. Die Reinigung der Produkte erfolgt je nach Kristallisationsneigung der Verbindungen 3 durch Kristallisation oder mittels Säulenchromatographie.
- 25 Alternativ dazu sind die Verbindungen der Formel 3 auch in Analogie zu anderen aus dem Stand der Technik bekannte Syntheseverfahren zugänglich. Sind beispielsweise geeignet substituierte Benzilsäuren bereits im Stand der Technik bekannt und kommerziell erhältlich, können die Verbindungen der Formel 3 auch direkt aus diesen durch Säure- oder Basen-katalysierte Veresterung mit den
- 30 entsprechenden Alkoholen R-OH erhalten werden. Sind geeignet substituierte Benzile bereits im Stand der Technik bekannt und kommerziell erhältlich, können die Verbindungen der Formel 3 auch direkt aus diesen durch Benzilsäureumlagerung

WO 02/32898

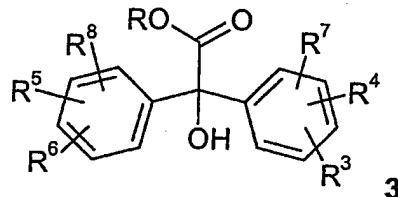
PCT/EP01/11243

12

und anschließende Säure- oder Basen-katalysierte Veresterung mit den entsprechenden Alkoholen R-OH erhalten werden.

Wie aus Schema 1 ersichtlich, kommt den Benzilsäurederivaten der allgemeinen
 5 Formel 3 eine zentrale Bedeutung bei der Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 4 und somit auch 1 zu.
 Dementsprechend zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf Benzilsäurederivate der Formel 3

10



worin

R C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl;
 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, gleich oder verschieden, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl,
 15 C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, CN, CF₃, NO₂ oder Halogen, mit der
 Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸
 nicht Wasserstoff ist, bedeuten.

Bevorzugt sind Benzilsäurederivate der allgemeinen Formel 3, worin

R Methyl oder Ethyl;

20 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl,
 Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF₃ oder NO₂,
 mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷
 und R⁸ nicht Wasserstoff ist bedeuten.

25 Besonders bevorzugt sind Benzilsäurederivate der allgemeinen Formel 3, worin

R Methyl oder Ethyl;

26 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl,
 Methyloxy, Fluor, Chlor oder Brom, mit der Maßgabe, daß wenigstens
 einer der Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ nicht Wasserstoff ist,
 30 bedeuten.

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

13

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Benzilsäurederivate der allgemeinen Formel 3, worin

R Methyl oder Ethyl;
R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Fluor, Chlor oder
5 Brom, mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ nicht Wasserstoff ist, bedeuten.

Von erfundungsgemäß herausragender Bedeutung sind die Intermediate der allgemeinen Formel 3, worin

10 R Methyl oder Ethyl;
R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ nicht Wasserstoff ist, bedeuten.

15 Wie in den Verbindungen der allgemeinen Formel 4 und 1 können auch in den Benzilsäurederivaten der Formel 3 die Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, sofern sie nicht Wasserstoff bedeuten, jeweils ortho, meta oder para bezüglich der Verknüpfung zur "-C-OH"-Gruppe angeordnet sein. Sofern keiner der Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoff bedeutet sind R³ und R⁵ bevorzugt in para-Position
20 und R⁴, R⁶, R⁷ und R⁸ bevorzugt in ortho- oder meta-Position, besonders bevorzugt in meta-Position verknüpft. Besonders bevorzugt sind Benzilsäuren der Formel 3 in denen R⁷ und R⁸ Wasserstoff bedeuten. Sofern in diesem Fall einer der Reste R³ und R⁴ und einer der Reste R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeutet, ist der jeweils andere Rest bevorzugt in meta- oder para-Position, besonders bevorzugt in para-Position
25 verknüpft. Sofern keiner der Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoff bedeutet sind erfundungsgemäß die Benzilsäurederivate der allgemeinen Formel 3 besonders bevorzugt, in denen die Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ dieselbe Bedeutung aufweisen.

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

14

Die nachstehend beschriebenen Synthesebeispiele dienen der weitergehenden Illustration der vorliegenden Erfindung. Sie sind allerdings nur als exemplarische Vorgehensweisen zur weitergehenden Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne 5 selbige auf den nachfolgend exemplarisch beschriebenen Gegenstand zu beschränken.

I. Synthese der Benzilsäurederivate der Formel 3:

I.1.:3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäureethylester 3a:

Die Herstellung des Grignard-Reagenzes erfolgt aus 2,24 g (0,092 mol) 10 Magnesiumspäne, einigen Körnchen Jod und 17,80 g (0,092 mol) 1-Brom-3,4-difluor-benzol in 100 ml THF bei 50° C. Nach beendeter Zugabe des Halogenids wird noch eine Stunde nachgerührt. Das so erhaltene Grignard-Reagenz wird zu 18,81 g (0,088 mol) 3,4-Difluorphenylglyoxylsäureethylester in 80 ml THF bei 10°-15° C tropfenweise zugesetzt und die erhaltene Mischung 2 Stunden bei 5° C gerührt. 15 Die weiße Suspension wird zur Aufarbeitung auf Eis/Schwefelsäure gegossen, mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie (Laufmittel: Toluol). Ausbeute: 10,80 g Öl (= 38 % d. Th.)

20

I.2.: 2,2'-Dichlorbenzilsäuremethylester 3b:

Zu frisch hergestellter Natriummethanolatlösung aus 0,78 g (0,034 mol) Natrium und 100 ml Ethanol wird bei 20° C eine Lösung aus 10,0 g (0,034 mol) 2,2'-Dichlorbenzilsäure in 50 ml Ethanol zugetropft und über Nacht gerührt. Die Lösung 25 wurde zur Trockene eingedampft, der Rückstand in DMF gelöst und bei 20° C tropfenweise mit 9,57 g (0,0674 mol) Methyljodid versetzt, 72 h nachgerührt. In die entstandene Suspension wurden unter Eiskühlung 300 ml Wasser getropft, mit Diethylether extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. 30 Ausbeute: 10,48 g (= 100% d. Th.)

I.3.: 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylester 3c:

I.3.1.: 4,4'-Difluorbenzilsäure:

Zu einer Lösung aus 49,99 g (1,25 mol) NaOH-Plätzchen in 300 ml Wasser wird bei 35 ca. 100° C eine Lösung aus 24,62 g (0,1 mol) 4,4'-Difluorbenzil in 250 ml Dioxan zugetropft und 2 h gerührt. Das Dioxan wird größtenteils abdestilliert und die verbleibende wässrige Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Beim Ansäuern der wässrigen Lösung mit Schwefelsäure fällt ein Niederschlag aus, der abgesaugt,

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

15

gewaschen und getrocknet wird. Das Filtrat wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 25,01 g (= 95 % d. Th.); Smp.: 133°-136° C

5 I.3.2.: 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylester:

Zu frisch herstellter Natriummethanolatlösung aus 2,17 g (0,095 mol) Natrium und 200 ml Ethanol werden bei 20° C 25,0 g (0,095 mol) 4,4'-Difluorbenzilsäure zugegeben und 3 h gerührt. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand in DMF gelöst, bei 20° C tropfenweise mit 22,57 g (0,16 mol) Methyljodid

10 versetzt und 24 h gerührt. Die Aufarbeitung und Reinigung erfolgt in Analogie zu Verbindung 3b. Ausbeute: 21,06 g 11 (= 80 % d. Th.)

I.4.: 2,2',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuremethylester 3d:

I.4.1: 2,4-Difluorphenylglyoxylsäuremethylester:

15 50 g (0,44 mol) 1,3-Difluorbenzol werden bei 20° C in 135 ml Schwefelkohlenstoff gelöst, mit 73,5 g (0,55 mol) AlCl_3 und anschließend 55,15 g (0,45 mol) Oxalsäuremethylesterchlorid zugegeben und 2,5 h bei 20° C gerührt. Unter Kühlung wird eiskalte 2 N wässrige Salzsäure tropfenweise zugesetzt, mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit Wasser und 10 %iger wässriger Na_2CO_3 -Lsg.

20 gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockene eingedampft.
Ausbeute: 38,0 g Öl (= 43 % d. Th.)

I.4.2.: 2,2',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuremethylester:

Ausgehend von dem gemäß vorstehender Vorschrift erhaltenen 2,4-Difluorphenyl-

25 glyoxylsäuremethylester erfolgt die Herstellung der Titelverbindung analog zu 3a; Ausbeute: 7,55 g (= 13 % d. Th.).

I.5.: 4,4'-Dimethylbenzilsäuremethylester 3e:

Zu frisch herstellter Natriummethanolatlösung aus 1,1 g (0,045 mol) Natrium und

30 100 ml Ethanol werden bei 20° C 12,43 g (0,048 mol) 4,4'-Dimethylbenzilsäure in 50 ml Ethanol zugetropft und 30 min. gerührt. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 50 ml DMF gelöst, bei 20° C tropfenweise 9,08 g (0,064 mol) Methyljodid zugegeben und weitere 24 h gerührt. In die entstandene Suspension werden unter Eiskühlung 300 ml Wasser getropft, mit Diethylether extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 8,6 g (= 99 % d. Th.); Smp.: 83-84°C.

I.6.: 3,3',4,4'-Tetramethoxybenzilsäuremethylester 3f:

I.6.1: 3,4-Dimethoxyglyoxylsäuremethylester:

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

16

14,00 g (0,11 mol) AlCl₃ werden in 100 ml Dichlormethan vorgelegt und bei 5°C mit 12,86 g (0,11 mol) Oxalsäuremonomethylesterchlorid versetzt. Zu der

orangefarbenen Lösung werden bei 0° C 1,2-Dimethoxybenzol getropft, 1 h bei 0°C, dann 24 h bei 20° C nachgerührt, auf Eis/Salzsäure gegossen, extrahiert, die

5 organische Phase mit Wasser und NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus Diethylether/Petrolether kristallisiert. Ausbeute: 13,55 g (= 60 % d. Th.); Smp.: 65°-66° C.

10 I.6.2: 3,3',4,4'-Tetramethoxybenzilsäuremethylester:

Die Herstellung des Grignard-Reagenzes erfolgt aus 1,58g (0,065 mol)

Magnesiumspäne, etwas Jod und 14,10 g (0,065 mol) Bromveratrol in 50 ml THF bei 50°C. Es wird 1 h nachgerührt. 11,28 g (0,05 mol) 3,4-Dimethoxyglyoxylsäure-

methylester werden in 80 ml THF vorgelegt und bei 10°-15° C mit dem Grignard-

15 Reagenz tropfenweise versetzt, 2 h bei 20° C gerührt, auf Eis/Schwefelsäure gegossen, mit Ethylacetat extrahiert. Anschließend wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft.

Die Reinigung erfolgt durch Kristallisation aus Aceton/Diethylether.

Ausbeute: 7,62 g (= 42 % d. Th.); Smp.: 129°-130° C.

20

I.7.: 4,4'-Dimethoxybenzilsäuremethylester 3g:

I.7.1: 4-Methoxyglyoxylsäuremethylester:

Die Synthese erfolgt in Analogie zu Stufe I.6.1 ausgehend von 21,65 g (0,20 mol)

Anisol; Ausbeute: 16,45 g (= 60 % d. Th.); Smp.: 52° C.

25

I.7.2: 3,4-Dimethoxybenzilsäuremethylester:

Die Herstellung erfolgt in Analogie zu Stufe I.6.2, ausgehend von 16,45 g (0,085 mol)

4-Methoxyglyoxylsäuremethylester; Die Reinigung erfolgt durch Kristallisation aus

Isopropanol; Ausbeute: 12,28 g (= 48 % d. Th.); Smp.: 111°C.

30

I.8.: 3,3'-Dimethyl-4,4'-dimethoxybenzilsäuremethylester 3h:

I.8.1: 3-Methyl-4-methoxyglyoxylsäuremethylester:

Die Synthese erfolgt in Analogie zu Stufe I.6.1 ausgehend von 26,88 g (0,22 mol) 2-

Methylanisol; Ausbeute: 21,0 g (= 46 % d. Th.); Smp.: 49° C.

35

I.8.2: 3,4-Dimethoxybenzilsäuremethylester:

Die Herstellung erfolgt in Analogie zu Stufe I.6.2, ausgehend 21,0 g (0,1 mol) 3-

Methyl-4-methoxyglyoxylsäuremethylester; Die Reinigung erfolgt durch Kristallisation

aus Petrolether/Diethylether; Ausbeute: 11,1 g (= 33 % d. Th.); Smp.: 134°C.

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

17

I.9.: 4,4'-Dichlorbenzilsäureethylester 3i:

Die Synthese kann in Analogie zu Stufe I.5 erfolgen;

5 I.10: 3,3',5,5'-Tetrafluorbenzilsäuremethylester 3j:

I.10.1: 3,3',5,5'-Tetrafluorbenzil:

110 ml Ethanol werden bei Raumtemperatur vorgelegt und 50,0 g (0,352 mol) 3,5-Difluorbenzaldehyd und 4,44 g (0,018 mol) 3-Ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazoliumbromid zugegeben. Anschließend werden 10,7 g (0,11 mol)

10 Triethylamin zugetropft. Es wird 3 h unter Rückfluß gekocht und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser, Natriumpyrosulfit in Wasser und Na_2CO_3 -Lösung extrahiert. Nach Trocknen über MgSO_4 wird bis zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 39,91 g gelbe Kristalle (= 80% d. Th.).

15

39,91 g des so erhaltenen Acyloins werden in 1700 ml Acetonitril bei Raumtemperatur gelöst, 0,2 ml Vanadium-(V)-oxytrichlorid zugegeben und Sauerstoff eingeleitet. Nach 1,5 h wird die Lösung zur Trockene eingedampft, mit Ethylacetat und Wasser, sowie Na_2CO_3 -Lösung extrahiert, über MgSO_4 getrocknet

20 und zur Trockene eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird mit Petrolether/Ethylacetat 95:5 ausgerührt.

Ausbeute: 26,61 g gelbgrüne Kristalle (= 67% d. Th.); Smp.: 136-138°C.

I.10.2: 3,3',5,5'-Tetrafluorbenzilsäure:

25 46,98 g (1,747 mol) Natriumhydroxid in 330 ml Wasser werden unter gutem Rühren im kochenden Wasserbad vorgelegt und eine Lösung aus 26,61 g (0,094 mol) 3,3',5,5'-Tetrafluorbenzil in 330 ml Dioxan zugetropft und anschließend 1 h nachgerührt. Nach Abkühlung wird das Dioxan eingedampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird sauer gestellt, mit Dichlormethan extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 20,15 g gelbliche Kristalle (= 71% d. Th.).

I.10.3: 3,3',5,5'-Tetrafluorbenzilsäuremethylester:

20,15 g (0,0671 mol) 3,3',5,5'-Tetrafluorbenzilsäure werden in 250 ml Acetonitril 35 vorgelegt, 18,6 g (0,121 mol) DBU und 34,4 g (0,2426 mol) Methyljodid zugegeben und anschließend 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Ethylacetat und Wasser extrahiert, die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, zur Trockene eingedampft. Die Umkristallisation erfolgt aus Cyclohexan.

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

18

Ausbeute: 15,11 g beige Kristalle (= 68% d. Th.); Smp.: 113-114° C

I.11: 3,3'-Dichlorbenzilsäuremethylester 3k:

I.11.1.: 3,3'-Dichlorbenzil:

- 5 100 ml Ethanol werden bei Raumtemperatur vorgelegt und 50,0 g (0,356 mol) 3-Chlorbenzaldehyd und 4,54 g (0,018 mol) 3-Ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazoliumbromid zugegeben. Anschließend werden 10,7 g (0,11 mol) Triethylamin zugetropft. Es wird 3 h unter Rückfluß gekocht und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser,
- 10 Natriumpyrosulfit in Wasser und Na₂CO₃-Lösung extrahiert. Nach Trocknen über MgSO₄ wird bis zur Trockene eingedampft. Das erhaltene Produkt wird aus Isopropanol und Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 13,2 g weiße Kristalle (= 13% d. Th.); Smp.: 69-70°C.

- 15 13,0 g des so erhaltenen Acyloins werden in 460 ml Acetonitril bei RT gelöst, 0,0867 g Vanadium-(V)-oxytrichlorid zugegeben und Sauerstoff eingeleitet. Nach 1,5 h wird die Lösung zur Trockene eingedampft, mit Ethylacetat und Wasser, sowie Na₂CO₃-Lösung extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird mit Petrolether/Ethylacetat 95:5 ausgerührt.
- 20 Ausbeute: 12,59 g gelbe Kristalle (= 97% d. Th.); Smp.: 116-117°C.

I.11.2.: 3,3'-Dichlorbenzilsäure:

- 25 51,45 g (1,286 mol) Natriumhydroxid in 1000 ml Wasser werden unter gutem Rühren im kochenden Wasserbad vorgelegt und eine Lösung aus 28,5 g (0,102 mol) 3,3'-Dichlorbenzil in 700 ml Dioxan zugetropft und anschließende 1 h nachgeführt. Nach Abkühlung wird das Dioxan eingedampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird sauer gestellt, mit Dichlormethan extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 32,7 g (= 71% d. Th.).

30

I.11.3.: 3,3'-Dichlorbenzilsäuremethylester:

- Aus 100 ml Ethanol und 1,97 g (0,0855 mol) Natrium wird eine Natriummethanolatlösung hergestellt, zu der 26,6 g (0,0855 mol) 3,3'-Dichlorbenzilsäure in 50 ml Ethanol getropft wird. anschließend wird 4 h bei
- 35 Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in 150 ml DMF gelöst und 24,27 g (0,171 mol) Methyljodid zugetropft, anschließend weitere 24 h gerührt. Unter Eiskühlung werden 300 ml Wasser und 200 ml Diethylether zugetropft, die Phasen getrennt, die Wasserphase mit Diethylether extrahiert, anschließend die organischen Phasen mit Na₂CO₃-Lösung

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

19

gewaschen und mit Wasser neutral geschüttelt. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 22,91 g gelbes Öl (= 82% d. Th.).

I.12: 4,4'-Di(trifluormethyl)benzilsäuremethylester 3l:

5 **I.12.1.: 4,4'-Di(trifluormethyl)benzil:**

Die Umsetzung zum Acyloin-Derivat gelingt in Analogie zum Verfahren gemäß Stufe I.11.1 ausgehend von 174,1 g 4-(Trifluormethyl)-benzaldehyd.

Ausbeute: 150,2 g weiß-gelbe Kristalle (= 86% d. Th.).

10 **150,2 g des so erhaltenen Acyloins werden in Analogie zur Durchführung gemäß Stufe I.11.1 zum Benzil umgesetzt.**

Ausbeute: 93,5 g gelbe Kristalle (= 63% d. Th.); Smp.: 141-142°C.

I.12.2.: 4,4'-Di(trifluormethyl)benzilsäure:

15 **10,00 g (0,0289 mol) 4,4'-Di(trifluormethyl)benzil werden analog zur Vorgehensweise nach Stufe I.11.2 zur entsprechenden Benzilsäure umgesetzt.**

Ausbeute: 8,15 g gelbliche Kristalle (= 77% d. Th.).

I.12.3.: 4,4'-Di(trifluormethyl)benzilsäuremethylester:

20 **38,5 g (0,115 mol) 4,4'-Di(trifluormethyl)benzilsäure, 30,5 g (0,20 mol) DBU und 56,8 g (0,40 mol) Methyljodid werden in 400 ml Acetonitril analog zu Stufe I.10.3 umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Laufmittel Cyclohean/Ethylacetat 95:5). Ausbeute: 20,05 g weiße Kristalle (= 46% d. Th.)**
Smp.: 68°C

25

I.13: 3,3'-Di(trifluormethyl)benzilsäuremethylester 3m:

I.13.1.: 3,3'-Di(trifluormethyl)benzil:

Die Umsetzung zum Acyloin-Derivat gelingt in Analogie zum Verfahren gemäß Stufe I.11.1 ausgehend von 30,0 g 3-(Trifluormethyl)-benzaldehyd.

30 **Ausbeute: 25,96 g gelbes Öl (= 87% d. Th.).**

25,96 g des so erhaltenen Acyloins werden in Analogie zur Durchführung gemäß Stufe I.11.1 zum Benzil umgesetzt.

Ausbeute: 10,5 g hellgelbe Kristalle (= 24% d. Th.).

35

I.13.2.: 3,3'-Di(trifluormethyl)benzilsäure:

10,5 g (0,0182 mol) 3,3'-Di(trifluormethyl)benzil werden analog zur Vorgehensweise nach Stufe I.11.2 zur entsprechenden Benzilsäure umgesetzt.

Ausbeute: 10,55 g gelbliches Öl.

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

20

I.13.3.: 3,3'-Di(trifluormethyl)benzilsäuremethylester:

10,55 g (0,0289 mol) 4,4'-Di(trifluormethyl)benzilsäure, 8,82 g (0,0579 mol) DBU und
16,44 g (0,1158 mol) Methyljodid werden in 110 ml Acetonitril analog zu Stufe I.10.3

5 umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Umkristallisation aus Cyclohexan.

Ausbeute: 6,02 g weiße Kristalle (= 57% d. Th.); Smp.: 69-70°C.

I.14: 3,3'-Dichlor-4,4'-difluorbenzilsäuremethylester 3n:**I.14.1.: 3,3'-Dichlor-4,4'-difluorbenzil:**

10 Die Umsetzung zum Acyloin-Derivat gelingt in Analogie zum Verfahren gemäß Stufe
I.11.1 ausgehend von 30,0 g 3-Chlor-4-fluor-benzaldehyd.

Ausbeute: 29,49 g orangenes Öl.

29,49 g des so erhaltenen Acyloins werden in Analogie zur Durchführung gemäß

15 Stufe I.11.1 zum Benzil umgesetzt.

Ausbeute: 24,88 g gelbe Kristalle.

I.14.2.: 3,3'-Dichlor-4,4'-difluorbenzilsäure:

24,88 g (0,079 mol) 3,3'-Dichlor-4,4'-difluorbenzil werden analog zur

20 Vorgehensweise nach Stufe I.11.2 zur entsprechenden Benzilsäure umgesetzt.

Ausbeute: 17,07g orangener Feststoff.

I.14.3.: 3,3'-Dichlor-4,4'-difluorbenzilsäuremethylester:

17,07 g (0,0512 mol) 3,3'-Dichlor-4,4'-difluorbenzilsäure, 14,10 g (0,0926 mol) DBU

25 und 26,29 g (0,1852 mol) Methyljodid werden in 200 ml Acetonitril analog zu Stufe
I.10.3 umgesetzt. Ausbeute: 6,77 g (= 38% d. Th.).

I.15: 2,2',5,5'-Tetrafluorbenzilsäuremethylester 3o:**I.15.1.: 2,2',5,5'-Tetrafluorbenzil:**

30 Die Umsetzung zum Acyloin-Derivat gelingt in Analogie zum Verfahren gemäß Stufe
I.11.1 ausgehend von 50,0 g 2,5-Difluor-benzaldehyd.

Ausbeute: 45,5 g gelbe Kristalle.

45,5 g des so erhaltenen Acyloins werden in Analogie zur Durchführung gemäß

35 Stufe I.11.1 zum Benzil umgesetzt.

Ausbeute: 39,75 g gelbe Kristalle (=88% d. Th.).

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

21

I.15.2.: 2,2',5,5'-Tetrafluorbenzilsäure:

39,75 g (0,14 mol) 2,2',5,5'-Tetrafluorbenzil werden analog zur Vorgehensweise nach Stufe I.11.2 zur entsprechenden Benzilsäure umgesetzt.

Ausbeute: 44,76 g gelbliches Öl.

5

I.15.3.: 2,2',5,5'-Tetrafluorbenzilsäuremethylester:

44,76 g (0,14 mol) 2,2',5,5'-Tetrafluorbenzilbenzilsäure werden analog zu Stufe I.10.3 umgesetzt. Ausbeute: 29,4 g Öl.

10 I.16: 2,2',3,3'-Tetrafluorbenzilsäuremethylester 3p:

I.16.1.: 2,2',3,3'-Tetrafluorbenzil:

Die Umsetzung zum Acyloin-Derivat gelingt in Analogie zum Verfahren gemäß Stufe I.11.1 ausgehend von 30,0 g 2,3-Difluor-benzaldehyd.

Ausbeute: 29,85 g gelbe Kristalle.

15

29,85 g des so erhaltenen Acyloins werden in Analogie zur Durchführung gemäß Stufe I.11.1 zum Benzil umgesetzt.

Ausbeute: 25,22 g orangenes Öl.

20 I.16.2.: 2,2',3,3'-Tetrafluorbenzilsäure:

25,22 g (0,0894 mol) 2,2',3,3'-Tetrafluorbenzil werden analog zur Vorgehensweise nach Stufe I.11.2 zur entsprechenden Benzilsäure umgesetzt.

Ausbeute: 29,13 g orangener Feststoff.

25 I.16.3.: 2,2',3,3'-Tetrafluorbenzilsäuremethylester:

29,13 g (0,097 mol) 2,2',3,3'-Tetrafluorbenzilbenzilsäure werden analog zu Stufe I.10.3 umgesetzt. Ausbeute: 15,78 g beige Kristalle; Smp.: 102-103°C.

I.17: 3,3'-Difluorbenzilsäuremethylester 3q:

30 I.17.1.: 3,3'-Difluorbenzil:

Die Umsetzung zum Acyloin-Derivat gelingt in Analogie zum Verfahren gemäß Stufe I.11.1 ausgehend von 50,0 g 3-Fluor-benzaldehyd.

Ausbeute: 49,45 g.

35 49,45 g des so erhaltenen Acyloins werden in Analogie zur Durchführung gemäß Stufe I.11.1 zum Benzil umgesetzt.

Ausbeute: 42,01 g hellgelbe Kristalle; Smp.: 104-105°C.

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

22

I.17.2.: 3,3'-Difluorbenzilsäure:

42,01 g (0,171 mol) 3,3'-Difluorbenzil werden analog zur Vorgehensweise nach Stufe I.11.2 zur entsprechenden Benzilsäure umgesetzt.

Ausbeute: 33,07 g (=75% d. Th.); Smp.: 121-122°C.

5

I.17.3.: 3,3'-Difluorbenzilsäuremethylester:

33,7 g (0,128 mol) 3,3'-Difluorbenzilbenzilsäure werden analog zu Stufe I.10.3 umgesetzt. Ausbeute: 34,78 g beige Kristalle (=98% d. Th.); Smp.: 84-85°C.

10 I.18: 4,4'-Dichlor-3,3'-difluorbenzilsäuremethylester 3r:

I.18.1.: 4,4'-Dichlor-3,3'-difluorbenzil:

Die Umsetzung zum Acyloin-Derivat gelingt in Analogie zum Verfahren gemäß Stufe I.11.1 ausgehend von 33,13 g 4-Chlor-3-fluor-benzaldehyd.

Ausbeute: 30,07 g Öl.

15

30,07 g des so erhaltenen Acyloins werden in Analogie zur Durchführung gemäß Stufe I.11.1 zum Benzil umgesetzt.

Ausbeute: 19,32 g hellgelbes Pulver.

20 I.18.2.: 4,4'-Dichlor-3,3'-difluorbenzilsäure:

19,32 g (0,0613 mol) 4,4'-Dichlor-3,3'-difluorbenzil werden analog zur Vorgehensweise nach Stufe I.11.2 zur entsprechenden Benzilsäure umgesetzt.

Ausbeute: 25,3 g Öl.

25 I.18.3.: 4,4'-Dichlor-3,3'-difluorbenzilsäuremethylester:

25,3 g (0,075 mol) 4,4'-Dichlor-3,3'-difluorbenzilsäure werden analog zu Stufe I.10.3 umgesetzt. Ausbeute: 13,07 g gelbes Öl (= 50% d. Th.).

I.19: 3,3',4,4'-Tetrachlorbenzilsäuremethylester 3s:

30 I.19.1.: 3,3',4,4'-Tetrachlorbenzil:

Die Umsetzung zum Acyloin-Derivat gelingt in Analogie zum Verfahren gemäß Stufe I.11.1 ausgehend von 100 g 3,4-Dichlorbenzaldehyd.

Ausbeute: 60,89 g Öl.

35 60,89 g des so erhaltenen Acyloins werden in Analogie zur Durchführung gemäß Stufe I.11.1 zum Benzil umgesetzt.

Ausbeute: 42,45 g gelbe Kristalle.

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

23

I.19.2.: 3,3',4,4'-Tetrachlorbenzilsäure:

44,75 g (0,128 mol) 3,3',4,4'-Tetrachlorbenzil werden analog zur Vorgehensweise nach Stufe I.11.2 zur entsprechenden Benzilsäure umgesetzt.

Ausbeute: 42 g gelbliches Pulver; Smp.: 224°C.

5

I.19.3.: 3,3',4,4'-Tetrachlorbenzilsäuremethylester:

42 g (0,114 mol) 3,3',4,4'-Tetrachlorbenzilsäure werden analog zu Stufe I.10.3 umgesetzt. Ausbeute: 15,84 g (= 37% d. Th.); Smp.: 69°C.

10 I.20: 3,3',4,4',5,5'-Hexafluorbenzilsäuremethylester 3t:

I.20.1.: 3,3',4,4',5,5'-Hexafluorbenzil:

Die Umsetzung zum Acyloin-Derivat gelingt in Analogie zum Verfahren gemäß Stufe I.11.1 ausgehend von 31,38 g 3,4,5-Trifluorbenzaldehyd.

Ausbeute: 24,92 g.

15

24,92 g des so erhaltenen Acyloins werden in Analogie zur Durchführung gemäß Stufe I.11.1 zum Benzil umgesetzt.

Ausbeute: 14,65 g gelbe Kristalle.

20 I.20.2.: 3,3',4,4',5,5'-Hexafluorbenzilsäure:

14,62 g (0,046 mol) 3,3',4,4',5,5'-Hexafluorbenzil werden analog zur Vorgehensweise nach Stufe I.11.2 zur entsprechenden Benzilsäure umgesetzt.

Ausbeute: 15,77 g gelbe Kristalle.

25 I.20.3.: 3,3',4,4',5,5'-Hexafluorbenzilbenzilsäuremethylester:

42 g (0,114 mol) 3,3',4,4'-Tetrachlorbenzilsäure werden analog zu Stufe I.10.3 umgesetzt. Ausbeute: 5,65 g (= 35% d. Th.); Smp.: 82-83°C.

30 II. Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel 4:

II.1.: 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester 4.1:

4,27 g (0,013 mol) 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäureethylester 3a, 1,81 g (0,013 mol)

Tropenol und 0,03 g Natrium werden als Schmelze bei 75 mbar 4 h auf kochendem

35 Wasserbad unter gelegentlichem Schütteln erhitzt. Nach Abkühlung werden die Natriumreste mit Acetonitril aufgelöst, die Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft.

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

24

Der verbleibende Rückstand wird mit Diethylether/Petrolether 1:9 versetzt, abgesaugt und gewaschen. Ausbeute: 2,50 g (= 46 % d. Th.);
DC: Rf-Wert: 0,29 (Laufmittel: sek. Butanol/Ameisensäure/Wasser 75:15:10);
Smp.: 147°-148°C.

5

II.2.: 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester 4.2:

Die Darstellung von **4.2** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.1;
Ausbeute: 1,75 g (= 36 % d. Th.) ausgehend von 3,61 g (0,011 mol) **3a** und 1,71 g
(0,011 mol) Scopin; DC: Rf-Wert: 0,22 (Laufmittel analog Stufe II.1);
Smp.: 178-179°C;

10

II.3.: 4,4'-Dichlorbenzilsäuretropenolester 4.3:

Die Darstellung von **4.3** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.1;
Ausbeute: 6,95 g (= 83 % d. Th.) ausgehend von 6,5 g (0,02 mol) **3l** und 2,78 g (0,02
mol) Tropenol; DC: Rf-Wert: 0,30 (Laufmittel analog Stufe II.1); Smp.: 197-199°C;

15

II.4.: 2,2'-Dichlorbenzilsäuretropenolester 4.4:

Die Darstellung von **4.4** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.1; das Produkt
wurde als Hydrochlorid gefällt und aus Acetonitril umkristallisiert;
Ausbeute: 1,13 g (= 8 % d. Th.) ausgehend von 9,3 g (0,03 mol) **3b** und 8,32 g (0,06
mol) Tropenol; DC: Rf-Wert: 0,26 (Laufmittel analog Stufe II.1); Smp.: 253-256°C
(Hydrochlorid);

20

II.5.: 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester 4.5:

Die Darstellung von **4.5** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.1;
Ausbeute: 8,71 g (= 69 % d. Th.) ausgehend von 8,35 g (0,03 mol) **3c** und 4,18 g
(0,03 mol) Tropenol; DC: Rf-Wert: 0,34 (Laufmittel analog Stufe II.1);
Smp.: 167-169°C;

25

II.6.: 2,2',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester 4.6:

Die Darstellung von **4.6** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.1;
Ausbeute: 1,80 g (= 27 % d. Th.) ausgehend von 4,00 g (0,013 mol) **3d** und 3,54 g
(0,036 mol) Tropenol; Smp.: 190°C;

30

II.7.: 4,4'-Dichlorbenzilsäurescopinester 4.7:

3,78 g (0,01 mol) 4,4'-Dichlorbenzilsäuretropenolester **4.3** werden in 40 ml DMF
suspendiert, auf 60°C erhitzt bis eine klare Lösung entsteht. Bei ca. 40°C
Innentemperatur wird eine Lösung aus 1,92 g (0,0216 mol) H₂O₂-Harnstoff in 10 ml
Wasser, sowie 0,183 g (0,0011 mol) Vanadium-(V)-oxid zugegeben und 4,5 h bei

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

25

60°C gerührt. Nach Abkühlen auf 20°C wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, das Filtrat mit 4 N Salzsäure auf pH 3 gestellt, mit 0,437 g (0,0023 mol) Na₂S₂O₇ in 10 ml Wasser versetzt. Die dadurch entstandene grüne Lösung wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die saure Wasserphase wird mit Na₂CO₃ basisch gestellt, mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert.

5 Anschließend erfolgte die Zugabe von 0,5 ml Acetylchlorid bei ca. 15°C und 1,5 h Röhren. Nach Extraktion mit 0,1 N Salzsäure wird die Wasserphase basisch gestellt, mit Dichlormethan extahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und zur 10 Trockene eingedampft. Aus dem Rückstand wird das Hydrochlorid gefällt und aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 1,92 g (45 % d. Th.); DC: Rf-Wert: 0,29 (Laufmittel wie in II.1); Smp.: 238-239°C (Hydrochlorid).

15 **II.8.: 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester 4.8:**

Die Darstellung von **4.8** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.7; Ausbeute: 2,60 g (= 70 % d. Th.) ausgehend von 3,27 g (0,09 mol) **4.5**; DC: Rf-Wert: 0,25 (Laufmittel analog Stufe II.1); Smp.: 243-244°C (Hydrochlorid).

20 **II.9.: 4,4'-Dibrombenzilsäuretropenolester 4.9:**

Die Darstellung von **4.9** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.1; Ausbeute: 2,36 g (= 19 % d. Th.) ausgehend von 9,9 g (0,023 mol) käuflich erhältlichem 4,4'-Dibrombenzilsäureisopropylester und 3,21 g (0,023 mol) Tropenol; zur Reinigung wurde das Hydrochlorid gefällt und dieses aus Acetonitril umkristallisiert; DC: Rf-Wert: 0,30 (Laufmittel analog Stufe II.1); Smp.: 205-207°C (Hydrochlorid).

II.10.: 4,4'-Dimethylbenzilsäuretropenolester 4.10:

Die Darstellung von **4.10** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.1; Ausbeute: 3,55 g (= 81 % d. Th.) ausgehend von 2,87 g (0,01 mol) **3e** und 1,48 g (0,01 mol) Tropenol; zur Reinigung wurde das Hydrochlorid gefällt und dieses aus Acetonitril umkristallisiert; Smp.: 232-233°C (Hydrochlorid).

II.11.: 4,4'-Dimethylbenzilsäurescopinester 4.11:

35 Die Darstellung von **4.11** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.1; Ausbeute: 1,02 g (= 24 % d. Th.) ausgehend von 2,87 g (0,01 mol) **3e** und 1,65 g (0,01 mol) Scopin; zur Reinigung wurde das Hydrochlorid gefällt; Smp.: 181-183°C (Hydrochlorid).

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

26

II.12.: 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropinester 4.12:

Die Darstellung von **4.12** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.1;

Ausbeute: 2,35 g (= 53 % d. Th.) ausgehend von 3,45 g (0,01 mol) **3a** und 1,49 g (0,01 mol) Tropin; Smp.: 142-144°C.

5 **II.13.: 3,3',4,4'-Tetramethoxybenzilsäuretropenolester 4.13:**

2,60 g (0,007 mol) **3f**, 1,00 g (0,007 mol) Tropenol und 0,03 g Natrium werden in 15 ml Toluol vorgelegt und 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird mit ca. 100 ml Toluol verdünnt, mit Wasser extrahiert, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 1,60 g Öl (= 47 % d. Th.)

10

II.14.: 4,4'-Dimethoxybenzilsäuretropenolester 4.14:

Die Darstellung von **4.14** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.1;

Ausbeute: 3,3 g (= 78 % d. Th.) ausgehend von 3,0 g (0,01 mol) **3g** und 1,39 g (0,01 mol) Tropenol; Smp.: 146-147°C.

15

II.15.: 3,3',4,4'-Tetramethoxybenzilsäuretropinester 4.15:

Die Darstellung von **4.15** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.1;

Ausbeute: 1,65 g (= 32 % d. Th.; Öl) ausgehend von 4,0 g (0,02 mol) **3f** und 3,12 g (0,02 mol) Tropin.

20

II.16.: 3,3',4,4'-Tetramethoxybenzilsäurescopinester 4.16:

Die Darstellung von **4.16** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.7;

Ausbeute: 0,8 g (= 41 % d. Th., Öl) ausgehend von 1,857 g (0,004 mol) **4.13**.

25 **II.17.: 3,3'-Dimethyl-4,4'-Dimethoxybenzilsäuretropenolester 4.17:**

Die Darstellung von **4.17** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.1; die Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Diethylether; Ausbeute: 2,30 g (= 35 % d. Th.) ausgehend von 5,0 g (0,015 mol) **3h** und 4,21 g (0,03 mol) Tropenol; Smp.: 126°C.

30 **II.18.: 3,3'-Dimethyl-4,4'-Dimethoxybenzilsäurescopinester 4.18:**

Die Darstellung von **4.18** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.7;

Ausbeute: 0,6 g (= 44 % d. Th., Öl) ausgehend von 1,3 g (0,003 mol) **4.17**.

II.19.: 3,3',5,5'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester 4.19:

35 1,53 g (0,0636 mol) NaH werden in 30 ml Toluol vorgelegt, eine Lösung aus 14 g (0,0446 mol) **3j** und 8,85 g (0,0636 mol) Tropenol in 80 ml Toluol wird bei 10°C/860 mbar zugetropft. Der bei der Reaktion entstehende Alkohol wird unter gleichzeitigem Zutropfen von Toluol abdestilliert. Nach 3 h wird abgekühlt, mit Dichlormethan und Wasser extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

27

getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand mit Petrolether/Ethylacetat 95:5 ausgerührt.

Ausbeute: 11,21 g hellbeige Kristalle (= 60% d. Th.); Smp.: 168°-170° C.

5 **II.20.: 2,2',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester 4.20:**

Die Darstellung von **4.20** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.7;

Ausbeute: 1,05 g weiße Kristalle (= 89 % d. Th.) ausgehend von 1,15 g (0,0027 mol) **4.6.**

10 **II.21.: 3,3',5,5'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester 4.21:**

Die Darstellung von **4.21** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.7;

Ausbeute: 1,13 g weiße Kristalle (= 55 % d. Th.) ausgehend von 2,0 g (0,0047 mol) **4.19.** Smp.: 199-200°C.

15 **II.22.: 3,3'-Dichlorbenzilsäuretropenolester 4.22:**

22,9 g (0,074 mol) 3,3'-Dichlorbenzilsäuremethylester **3k**, 15,37 g (0,11 mol)

Tropenol und 0,17 g Natrium werden als Schmelze bei 75 mbar 4 h auf kochendem Wasserbad unter gelegentlichem Schütteln erhitzt. Nach Abkühlung werden die Natriumreste mit Acetonitril aufgelöst, die Lösung zur Trockene eingedampft und der

20 Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft.

Das Produkt wird in Form seines HYdrochlorids aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 16,83 g weiße Kristalle (= 50 % d. Th.);

Smp.: 184-185°C.

25

II.23.: 4,4'-Di(trifluormethyl)benzilsäuretropenolester 4.23:

Ausgehend von 10,0 g (0,0264 mol) **3l** wird die Reaktion in Analogie zu Stufe II.1

durchgeführt. Ausbeute: 4,70 g beige Kristalle (= 37 % d. Th.);

Smp.: 155°C.

30

II.24.: 3,3'-Di(trifluormethyl)benzilsäuretropenolester 4.24:

Ausgehend von 6,01 g (0,0159 mol) **3m** wird die Reaktion in Analogie zu Stufe II.1

durchgeführt. Ausbeute: 3,03 g weiße Kristalle (= 39 % d. Th.);

Smp.: 124-125°C.

35

II.25.: 4,4'-Di(trifluormethyl)benzilsäurescopinester 4.25:

Die Darstellung von **4.25** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.7;

Ausbeute: 0,95 g klares Öl (= 46 % d. Th.) ausgehend von 2,0 g (0,0041 mol) **4.23.**

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

28

II.26.: 3,3'-Di(trifluormethyl)benzilsäurescopinester 4.26:

Die Darstellung von **4.26** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.7;

Ausbeute: 1,02 g weiße Kristalle (= 51 % d. Th.) ausgehend von 1,94 g (0,0039 mol)
4.24.

5

II.27.: 3,3'-Dichlor-4,4'-difluorbenzilsäuretropenolester 4.27:

Ausgehend von 6,77 g (0,0195 mol) **3n** wird die Reaktion in Analogie zu Stufe II.1 durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 4,05 g hellbeige Kristalle (= 46 % d. Th.);

10 Smp.: 177-179°C.

II.28.: 3,3'-Dichlorbenzilsäurescopinester 4.28:

Die Darstellung von **4.28** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.7;

Ausbeute: 7,86 g (= 75 % d. Th.) ausgehend von 10,37 g (0,024 mol) **4.22.**

15 Smp.: 174-175°C.

II.29.: 2,2',5,5'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester 4.29:

Ausgehend von 6,29 g (0,02 mol) **3o** wird die Reaktion in Analogie zu Stufe II.1 durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt wird als Hydrochlorid aus Aceton

20 umkristallisiert. Ausbeute: 0,89 g weiße Kristalle (= 10 % d. Th.);

Smp.: 177-179°C.

II.30.: 2,2',3,3'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester 4.30:

Ausgehend von 8,0 g (0,0255 mol) **3p** wird die Reaktion in Analogie zu Stufe II.1

25 durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 0,96 g beige Kristalle (= 9 % d. Th.);

Smp.: 176-177°C.

II.31.: 3,3'-Difluorbenzilsäuretropenolester 4.31:

30 Ausgehend von 11,13 g (0,04 mol) **3q** wird die Reaktion in Analogie zu Stufe II.1 durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt wird als Hydrochlorid aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute: 7,98 g (= 47 % d. Th.); Smp.: 245-246°C.

II.32.: 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester 4.32:

35 Die Darstellung von **4.32** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.7;

Ausbeute: 4,2 g (= 76 % d. Th.) ausgehend von 4,89 g (0,013 mol) **4.31.**

Smp.: 216-218°C.

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

29

II.33.: 3,3'-Dichlor-4,4'-difluorbenzilsäurescopinester 4.33:

Die Darstellung von **4.33** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.7;

Ausbeute: 0,78 g weiße Kristalle (= 34 % d. Th.) ausgehend von 4,6 g (0,0098 mol)

4.27; Smp.: 216-218°C.

5

II.34.: 4,4'-Dichlor-3,3'-difluorbenzilsäuretropenolester 4.34:

Ausgehend von 12,0 g (0,0345 mol) **3r** wird die Reaktion in Analogie zu Stufe II.1 durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Petrolether ausgerührt.

Ausbeute: 6,65 g cremeweißes Pulver (= 42 % d. Th.);

10 Smp.: 180-181°C.

II.35.: 4,4'-Dichlor-3,3'-difluorbenzilsäurescopinester 4.35:

Die Darstellung von **4.35** erfolgt in Analogie zum Verfahren nach II.7;

Ausbeute: 2,58 g weiße Kristalle (= 62 % d. Th.) ausgehend von 4,0 g (0,0088 mol)

15 **4.34;** Smp.: 150-151°C.

II.36.: 3,3',4,4'-Tetrachlorbenzilsäuretropenolester 4.36:

Ausgehend von 14,24 g (0,0375 mol) **3s** wird die Reaktion in Analogie zu Stufe II.1 durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Acetonitril umkristallisiert.

20 Ausbeute: 4,81 g weiße Kristalle (= 26 % d. Th.);

Smp.: 149-150°C.

II.37.: 3,3',4,4',5,5'-Hexafluorbenzilsäuretropenolester 4.37:

Ausgehend von 5,0 g (0,0143 mol) **3t** wird die Reaktion in Analogie zu Stufe II.1

25 durchgeführt. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Acetonitril umkristallisiert.

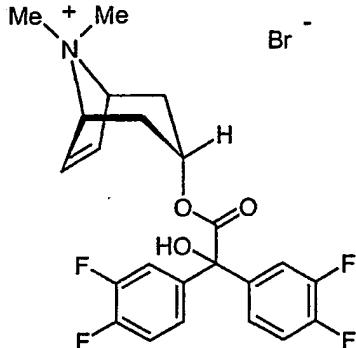
Ausbeute: 3,49 g weiße Kristalle (= 53 % d. Th.);

Smp.: 164-165°C.

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

30

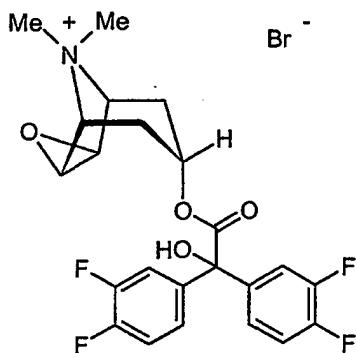
III. Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel 1:**Beispiel 1: 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid :**

2,00 g (0,0048 mol) 4.1, 30 ml Acetonitril, 10 ml Dichlormethan und 2,88 g (0,0143 mol) 46,92 % iges Brommethan in Acetonitril werden bei 20°C zusammengegeben und 3 Tage stehen gelassen. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute: 1,95 g (= 80 % d. Th.)

10 DC: Rf-Wert: 0,12 (Laufmittel analog Stufe II.1); Smp.: 238°C.

$C_{23}H_{22}F_4NO_3xBr$ (516,33);

Elementaranalyse: berechnet: C (53,50) H (4,29) N (2,71)
gefunden.: C (53,52) H (4,30) N (2,65).

15 Beispiel 2: 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid :

1,5 g (0,0034 mol) 4.2, 20 ml Acetonitril, 20 ml Dichlormethan und 2,08 g (0,01 mol) 46,92 % iges Brommethan in Acetonitril werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt.

20 Ausbeute: 1,40 g (= 77 % d. Th.)

DC: Rf-Wert: 0,16 (Laufmittel analog Stufe II.1); Smp.: 227°C.

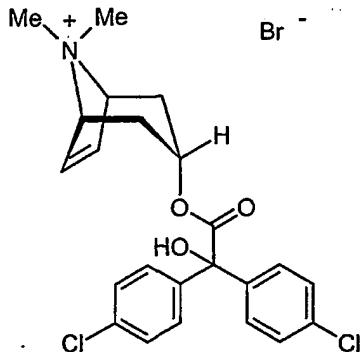
$C_{23}H_{22}F_4NO_4xBr$ (532,33);

Elementaranalyse: berechnet: C (51,90) H (4,17) N (2,63)
gefunden.: C (51,91) H (4,16) N (2,60).

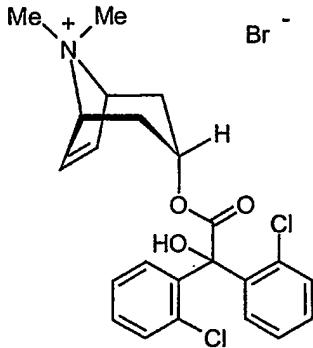
WO 02/32898

PCT/EP01/11243

31

Beispiel 3: 4,4'-Dichlorbenzilsäuretropenolester-Methobromid :

2,09 g (0,005 mol) 4.3 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Die entstandenen
 5 Kristalle werden abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen, getrocknet und anschließend aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.
 Ausbeute: 1,72 g (=67 % d. Th.)
 $C_{23}H_{24}Cl_2NO_3xBr$ (513,26);
 DC: Rf-Wert: 0,12 (Laufmittel analog Stufe II.1); Smp.: 195-196°C.
 10 Elementaranalyse: berechnet: C (53,82) H (4,71) N (2,73)
 gefunden.: C (53,54) H (4,80) N (2,73).

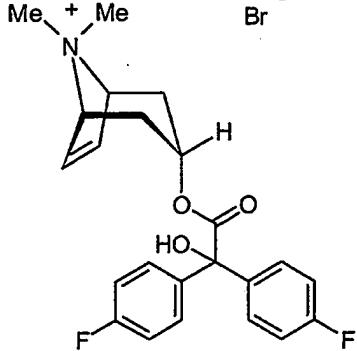
Beispiel 4: 2,2'-Dichlorbenzilsäuretropenolester-Methobromid :

15 0,86 g (0,0021 mol) der freien Base von 4.4 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt.
 Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt, mit Aceton gewaschen, getrocknet und anschließend aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.
 Ausbeute: 0,99 g (=94 % d. Th.)
 20 DC: Rf-Wert: 0,14 (Laufmittel analog Stufe II.1); Smp.: 260-261°C.
 $C_{23}H_{24}Cl_2NO_3xBr$ (513,26);
 Elementaranalyse: berechnet: C (53,82) H (4,71) N (2,73)
 gefunden.: C (53,62) H (4,76) N (2,69).

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

32

Beispiel 5: 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenoester-Methobromid :

1,9 g (0,005 mol) der freien Base von 4.5 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt.

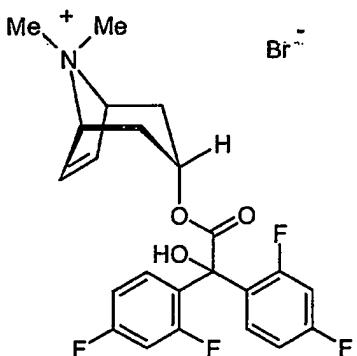
5 Ausbeute: 2,1 g (=89 % d. Th.)

DC: Rf-Wert: 0,14 (Laufmittel analog Stufe II.1); Smp.: 219-220°C.

$C_{23}H_{24}F_2NO_3xBr$ (480,35);

Elementaranalyse: berechnet: C (57,51) H (5,04) N (2,92)
gefunden.: C (57,33) H (4,86) N (2,90).

10

Beispiel 6: 2,2',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenoester-Methobromid :

1,60 g (0,004 mol) 4.6 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Die entstandenen

15 Kristalle werden abgesaugt und aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 1,70 g (=87 % d. Th.)

DC: Rf-Wert: 0,13 (Laufmittel: n-Butanol/Wasser/Ameisensäure(konz.)/Aceton/
Dichlormethan 36:15:15:5); Smp.: 241-242°C.

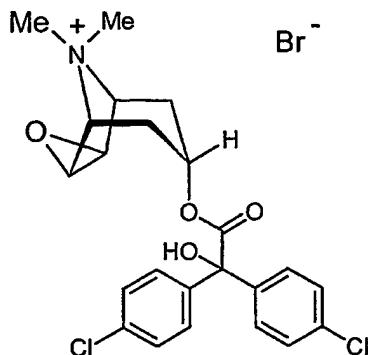
$C_{23}H_{22}F_4NO_3xBr$ (516,33);

20 Elementaranalyse: berechnet: C (53,50) H (4,29) N (2,71)
gefunden.: C (53,55) H (4,33) N (2,73).

WO 02/32898

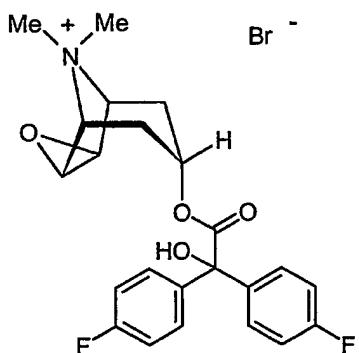
PCT/EP01/11243

33

Beispiel 7: 4,4'-Dichlorbenzilsäurescopinester-Methobromid :

1,54 g (0,0035 mol) der freien Base von 4.7 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt.

- 5 Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt, mit Aceton gewaschen, getrocknet und anschließend aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.
Ausbeute: 1,68 g (=90 % d. Th.)
DC: Rf-Wert: 0,22 (Laufmittel analog Stufe II.1); Smp.: 209-210°C.
 $C_{23}H_{24}Cl_2NO_4xBr$ (529,26);
- 10 Elementaranalyse: berechnet: C (52,20) H (4,57) N (2,65)
gefunden.: C (51,25) H (4,83) N (2,49).

Beispiel 8: 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid :

15

1,50 g (0,003 mol) der freien Base von 4.8 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt.

Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt, mit Aceton gewaschen, getrocknet und anschließend aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.

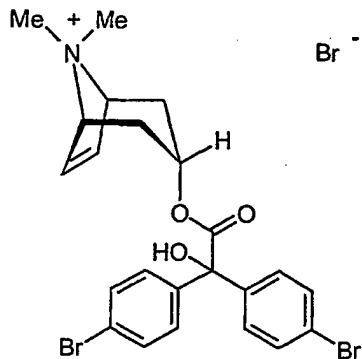
Ausbeute: 1,73 g (=93 % d. Th.)

- 20 DC: Rf-Wert: 0,19 (Laufmittel analog Stufe II.1); Smp.: 224-225°C.
 $C_{23}H_{24}F_2NO_4xBr$ (496,35);
Elementaranalyse: berechnet: C (55,66) H (4,87) N (2,82)
gefunden.: C (55,20) H (4,81) N (2,82).

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

34

Beispiel 9: 2,2',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid :

1,50 g (0,003 mol) der freien Base von 4.9 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt.

5 Die entstandenen Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert.

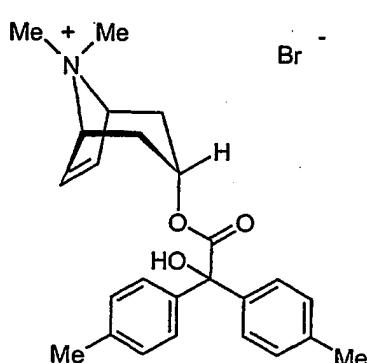
Ausbeute: 1,53 g (=86 % d. Th.)

DC: Rf-Wert: 0,14 (Laufmittel analog Stufe II.1); Smp.: 175-177°C.

$C_{23}H_{24}Br_2NO_3xBr$ (602,16);

Elementaranalyse: berechnet: C (45,88) H (4,02) N (2,33)

10 gefunden.: C (45,46) H (4,42) N (2,18).

Beispiel 10: 4,4'-Dimethylbenzilsäuretropenolester-Methobromid :

15 2,60 g (0,007 mol) der freien Base von 4.10 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt.
Die entstandenen Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3,16 g (=97 % d. Th.)

DC: Rf-Wert: 0,14 (Laufmittel analog Stufe II.1);

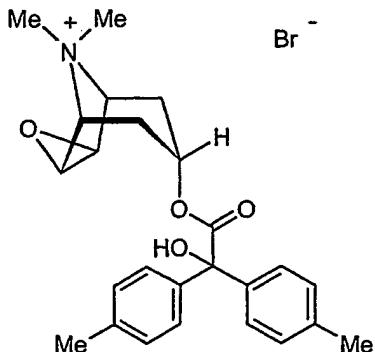
$C_{25}H_{30}NO_3xBr$ (472,42);

20 Elementaranalyse: berechnet: C (63,56) H (6,40) N (2,96)
gefunden.: C (62,88) H (6,87) N (2,74).

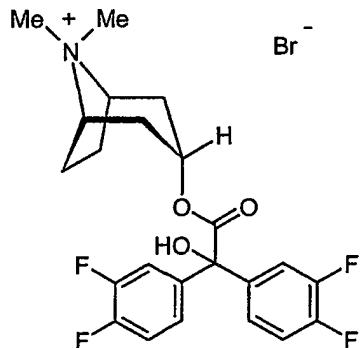
WO 02/32898

PCT/EP01/11243

35

Beispiel 11: 4,4'-Dimethylbenzilsäurescopinester-Methobromid :

0,56 g (0,0014 mol) der freien Base von 4.11 werden analog zu Beispiel 1
 5 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.
 Ausbeute: 0,55 g (=80 % d. Th.)
 DC: Rf-Wert: 0,19 (Laufmittel analog Stufe II.1); Smp.: 221-222°C;
 C₂₅H₃₀NO₄xBr (488,42);
 10 Elementaranalyse: berechnet: C (61,48) H (6,19) N (2,87)
 gefunden.: C (60,61) H (6,31) N (2,80).

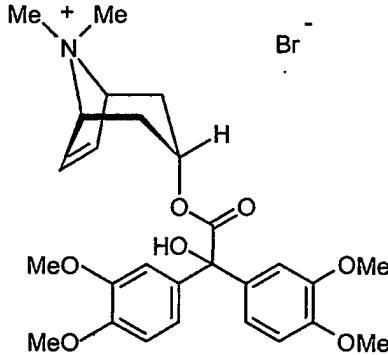
Beispiel 12: 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid :

15 1,80 g (0,004 mol) der freien Base von 4.12 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt.
 Ausbeute: 1,73 g (=78 % d. Th.)
 DC: Rf-Wert: 0,10 (Laufmittel analog Stufe II.1); Smp.: 157°C;
 C₂₃H₂₄F₄NO₃xBr (518,34);
 20 Elementaranalyse: berechnet: C (53,30) H (4,67) N (2,70)
 gefunden.: C (53,39) H (4,53) N (2,73).

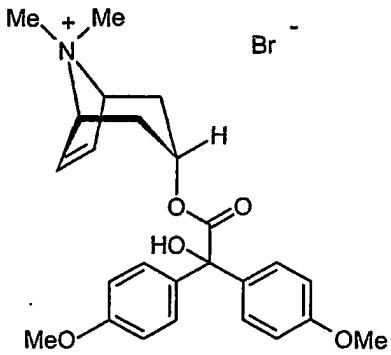
WO 02/32898

PCT/EP01/11243

36

Beispiel 13: 3,3',4,4'-Tetramethoxybenzilsäuretropenolester-Methobromid :

1,20 g (0,003 mol) 4.13 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Die entstandenen
 5 Kristalle werden aus Acetonitril/Diethylether umkristallisiert.
 Ausbeute: 1,05 g (=73 % d. Th.)
 DC: Rf-Wert: 0,10 (Laufmittel analog Stufe II.1); Smp.: 212°C;
 C₂₇H₃₄NO₇xBr (564,47);
 Elementaranalyse: berechnet: C (57,45) H (6,07) N (2,48)
 10 gefunden.: C (56,91) H (6,05) N (2,45).

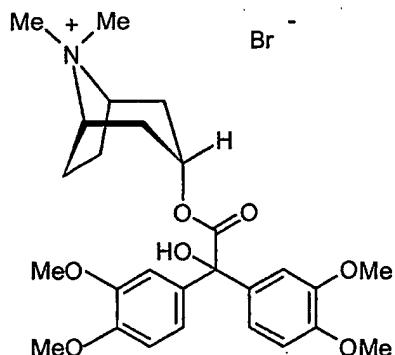
Beispiel 14: 4,4'-Dimethoxybenzilsäuretropenolester-Methobromid :

15 1,13 g (0,003 mol) 4.14 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden aus Acetonitril/Diethylether umkristallisiert.
 Ausbeute: 1,21 g (=87 % d. Th.)
 C₂₅H₃₀NO₅xBr (504,42);
 DC: Rf-Wert: 0,01 (Laufmittel analog Stufe II.1); Smp.: 180-181°C;
 20 Elementaranalyse: berechnet: C (59,53) H (5,99) N (2,78)
 gefunden.: C (59,29) H (6,24) N (2,84).

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

37

Beispiel 15: 3,3',4,4'-Tetramethoxybenzilsäuretropinester-Methobromid :

1,65 g (0,004 mol) 4.15 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Die entstandenen

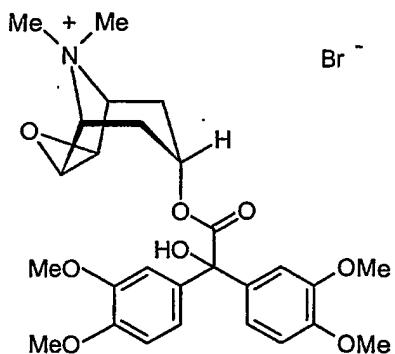
5 Kristalle werden aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 1,70 g (=86 % d. Th.); Smp.: 148-150°C;

$C_{27}H_{36}NO_7xBr$ (566,49);

Elementaranalyse: berechnet: C (57,25) H (6,41) N (2,47)
gefunden.: C (56,41) H (6,75) N (2,45).

10

Beispiel 16: 3,3',4,4'-Tetramethoxybenzilsäurescopolinester-Methobromid :

0,80 g (0,0017 mol) 4.16 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Die entstandenen

15 Kristalle werden aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 0,35 g (=37 % d. Th.); Smp.: 211-212°C;

$C_{27}H_{34}NO_8xBr$ (580,47);

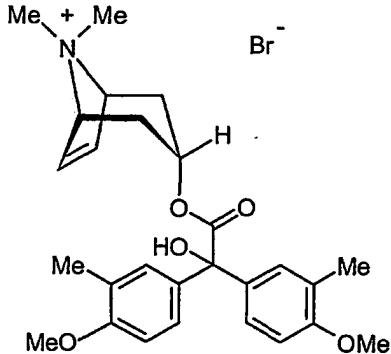
Elementaranalyse: berechnet: C (55,87) H (5,90) N (2,41)
gefunden.: C (55,62) H (6,09) N (2,53).

20

WO 02/32898

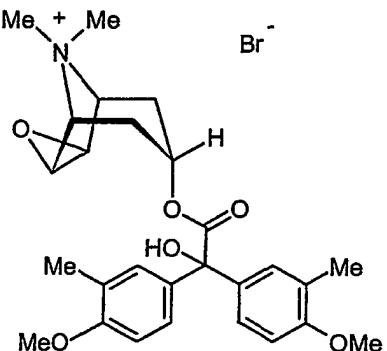
PCT/EP01/11243

38

Beispiel 17: 3,3'-Dimethyl-4,4'-Dimethoxybenzilsäuretropenolester-Methobromid :

1,00 g (0,003 mol) 4.17 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt.

5 Ausbeute: 0,85 g (=70 % d. Th.); Smp.: 217°C;
 $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{xBr}$ (532,47);
 Elementaranalyse: berechnet: C (60,90) H (6,51) N (2,63)
 gefunden.: C (59,83) H (6,51) N (2,93).

10 Beispiel 18: 3,3'-Dimethyl-4,4'-Dimethoxybenzilsäurescopinester :

0,60 g (0,0013 mol) 4.18 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt.

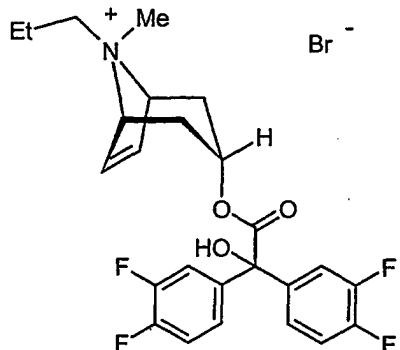
Die Reingigung erfolgt durch Kristallisation aus Aceton;

15 Ausbeute: 0,40 g (=56 % d. Th.);
 $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{NO}_6\text{xBr}$ (548,47);
 Elementaranalyse: berechnet: C (59,13) H (6,25) N (2,55)
 gefunden.: C (58,69) H (6,54) N (2,61).

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

39

Beispiel 19: 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Ethylbromid :

2,00 g (0,0048 mol) 4.1 wird in 20 ml Dichlormethan und 20 ml Acetonitril gelöst, mit
 5 2,59 g (0,0238 mol) Bromethan versetzt und das Reaktionsgefäß verschlossen. Das
 Reaktionsgefäß wird unter Lichtausschluß bei etwa 20°C 3 Wochen stehen
 gelassen. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus
 Acetonitril umkristallisiert.

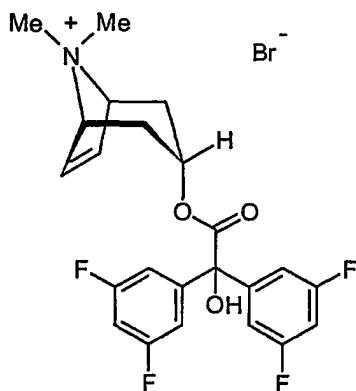
Ausbeute: 1,96 g 3 (= 78 % d. Th.)

10 DC: Rf-Wert: 0,11 (Laufmittel analog Stufe II.1); Smp.: 247°C.

Elementaranalyse: berechnet: C (54,35) H (4,56) N (2,64)
 gefunden.: C (53,93) H (4,59) N (2,60).

Beispiel 20: 3,3',5,5'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid :

15



2,0 g (0,0047 mol) 4.19 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt.

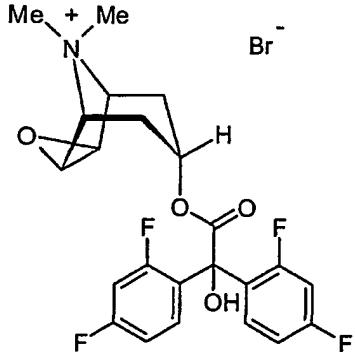
Ausbeute: 2,22 g weiße Kristalle (=92 % d. Th.); Smp.: 262-264°C;
 $C_{23}H_{22}F_4NO_3xBr$ (516,33);

20 Elementaranalyse: berechnet: C (53,50) H (4,29) N (2,71)
 gefunden.: C (53,48) H (4,30) N (2,65).

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

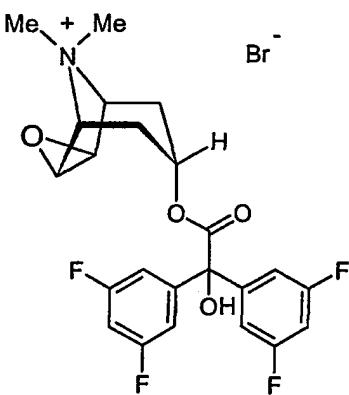
40

Beispiel 21: 2,2',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid :

1,05 g (0,0024 mol) 4.20 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt.

5 Ausbeute: 0,54 g weiße Kristalle (=42 % d. Th.); Smp.: 208-209°C;
 $C_{23}H_{22}F_4NO_4xBr$ (532,33);

Elementaranalyse: berechnet: C (51,90) H (4,17) N (2,63)
 gefunden.: C (50,84) H (4,39) N (2,50).

10 Beispiel 22: 3,3',5,5'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid :

1,13 g (0,00258 mol) 4.21 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt.

Ausbeute: 1,07 g weiße Kristalle (=78 % d. Th.); Smp.: 238-239°C;

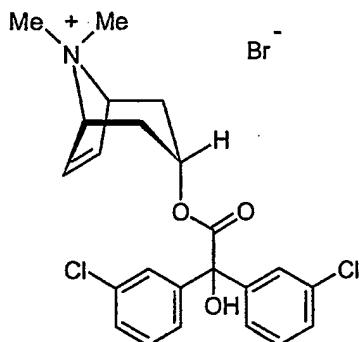
15 $C_{23}H_{22}F_4NO_4xBr$ (532,33);

Elementaranalyse: berechnet: C (51,90) H (4,17) N (2,63)
 gefunden.: C (51,85) H (4,29) N (2,70).

WO 02/32898

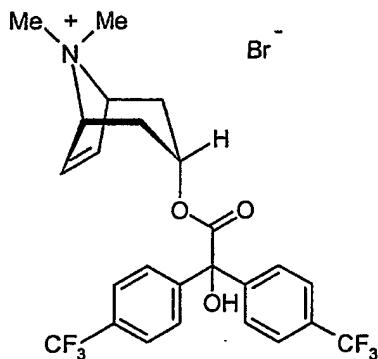
PCT/EP01/11243

41

Beispiel 23: 3,3'-Dichlorbenzilsäuretropenoester-Methobromid :

2,09 g (0,005 mol) 4.22 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt.

5 Ausbeute: 2,42 g weiße Kristalle (=94 % d. Th.); Smp.: 200-201°C;
 $C_{23}H_{24}Cl_2NO_3xBr$ (513,26);
 Elementaranalyse: berechnet: C (53,82) H (4,71) N (2,73)
 gefunden.: C (53,73) H (4,74) N (2,78).

10 Beispiel 24: 4,4'-Di(trifluormethyl)benzilsäuretropenoester-Methobromid :

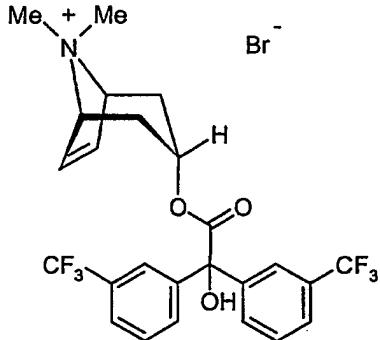
1,2 g (0,00247 mol) 4.23 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt.

Ausbeute: 1,05 g weiße Kristalle (=73 % d. Th.); Smp.: 140-141°C;
 15 $C_{25}H_{24}F_6NO_3xBr$ (580,36);

WO 02/32898

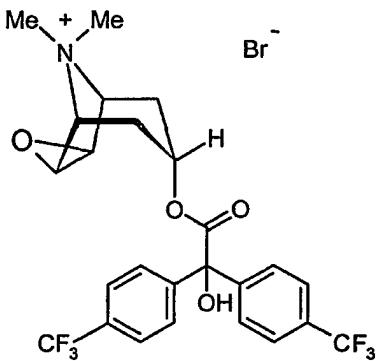
PCT/EP01/11243

42

Beispiel 25: 3,3'-Di(trifluormethyl)benzilsäuretropenolester-Methobromid :

1,09 g (0,00225 mol) 4.24 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt.

5 Ausbeute: 0,84 g weiße Kristalle (=65 % d. Th.); Smp.: 228-229°C;
 $C_{25}H_{24}F_6NO_3xBr$ (580,36);
 Elementaranalyse: berechnet: C (51,74) H (4,17) N (2,41)
 gefunden.: C (51,40) H (4,24) N (2,42).

10 Beispiel 26: 4,4'-Di(trifluormethyl)benzilsäurescopinester-Methobromid :

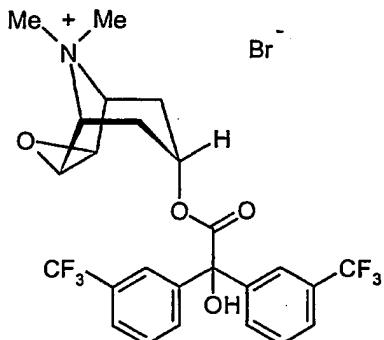
0,95 g (0,0019 mol) 4.25 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Das Produkt wird aus Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 0,98 g weiße Kristalle (=87 % d. Th.);

15 Smp.: 158-160°C; $C_{25}H_{24}F_6NO_4xBr$ (596,36);
 Elementaranalyse: berechnet: C (50,35) H (4,06) N (2,35)
 gefunden.: C (50,34) H (4,03) N (2,36).

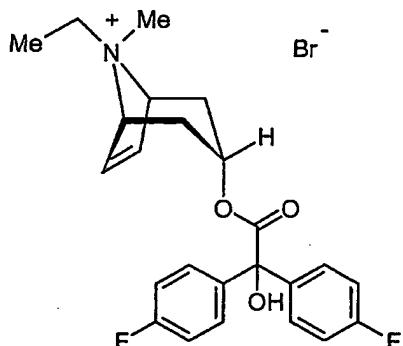
WO 02/32898

PCT/EP01/11243

43

Beispiel 27: 3,3'-Di(trifluormethyl)benzilsäurescopinester-Methobromid :

1,0 g (0,002 mol) 4.26 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Das Produkt wird aus
 5 Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute: 0,7 g weiße Kristalle (=59 % d. Th.);
 Smp.: 220-221°C; C₂₅H₂₄F₆NO₄xB_r (596,36);
 Elementaranalyse: berechnet: C (50,35) H (4,06) N (2,35)
 gefunden.: C (50,24) H (4,17) N (2,40).

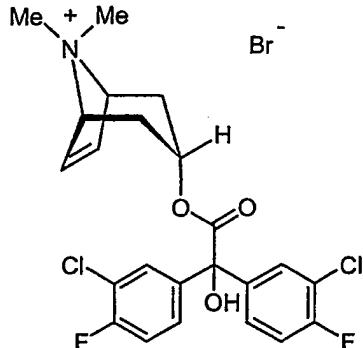
10 Beispiel 28: 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Ethylbromid :

1,54 g (0,004 mol) 4.5 werden analog zu Beispiel 19 umgesetzt. Das Produkt wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 1,72 g weiße Kristalle (=87 % d. Th.);
 15 Smp.: 228-229°C; C₂₄H₂₆F₂NO₃xB_r (494,37);
 Elementaranalyse: berechnet: C (58,31) H (5,30) N (2,83)
 gefunden.: C (58,25) H (5,29) N (2,83).

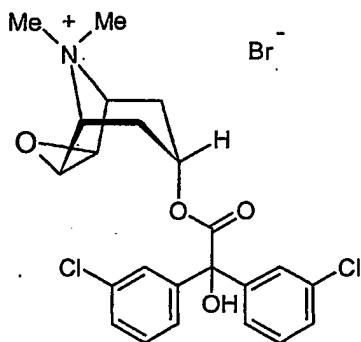
WO 02/32898

PCT/EP01/11243

44

Beispiel 29: 3,3'-Dichlor-4,4'-difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid :

1,5 g (0,0033 mol) 4.27 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Das Produkt wird
 5 aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute: 1,49 g weiße Kristalle (=82 % d. Th.);
 Smp.: 245-246°C; C₂₃H₂₂Cl₂F₂NO₃xBr (549,24);
 Elementaranalyse: berechnet: C (50,30) H (4,04) N (2,55)
 gefunden.: C (50,44) H (4,19) N (2,51).

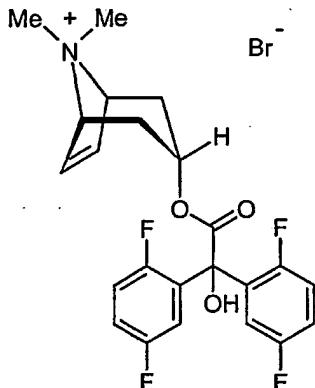
10 Beispiel 30: 3,3'-Dichlorbenzilsäurescopinester-Methobromid :

2,61 g (0,006 mol) 4.28 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Das Produkt wird
 aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 2,13 g weiße Kristalle (=67 % d. Th.);
 15 Smp.: 221-222°C; C₂₃H₂₄Cl₂NO₄xBr (529,26);
 Elementaranalyse: berechnet: C (52,20) H (4,57) N (2,65)
 gefunden.: C (52,25) H (4,61) N (2,70).

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

45

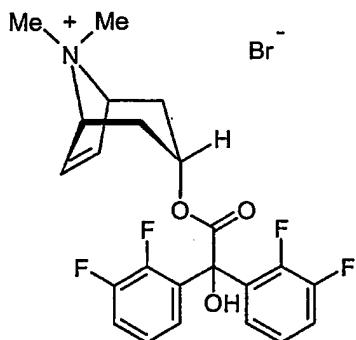
Beispiel 31: 2,2',5,5'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid :0,67 g (0,0016 mol) 4.29 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Das Produkt wird

5 aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 0,70 g weiße Kristalle (=86 % d. Th.);

Smp.: 269-270°C; C₂₃H₂₂F₄NO₃Br (516,33);Elementaranalyse: berechnet: C (53,50) H (4,29) N (2,71)
gefunden.: C (53,30) H (4,52) N (2,76).

10

Beispiel 32: 2,2',3,3'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid :0,96 g (0,002 mol) 4.30 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Das Produkt wird

15 aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 0,61 g weiße Kristalle (=59 % d. Th.);

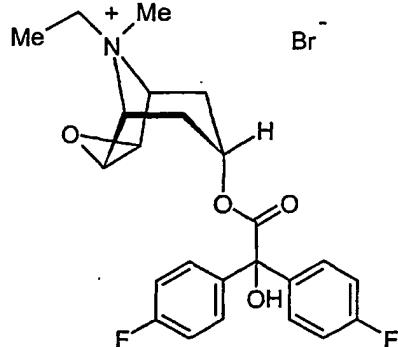
Smp.: 268-269°C; C₂₃H₂₂F₄NO₃Br (516,33);Elementaranalyse: berechnet: C (53,50) H (4,29) N (2,71)
gefunden.: C (53,56) H (4,38) N (2,75).

20

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

46

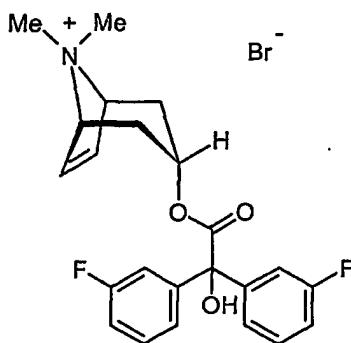
Beispiel 33: 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Ethylbromid :

1,2 g (0,003 mol) 4.8 werden analog zu Beispiel 19 umgesetzt. Das Produkt wird aus

5 Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 0,93 g weiße Kristalle (=61 % d. Th.);

Smp.: 162-163°C; C₂₄H₂₆F₂NO₄xBr (510,38);

Elementaranalyse: berechnet: C (56,48) H (5,13) N (2,74)
gefunden.: C (55,96) H (5,30) N (2,75).

10 Beispiel 34: 3,3'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid :

1,61 g (0,004 mol) 4.31 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Das Produkt wird

aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert.

15 Ausbeute: 1,93 g weiße Kristalle (=96 % d. Th.);

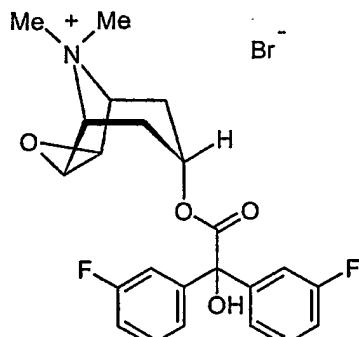
Smp.: 227-228°C; C₂₃H₂₄F₂NO₃xBr (480,35);

Elementaranalyse: berechnet: C (57,51) H (5,04) N (2,92)
gefunden.: C (57,38) H (5,14) N (2,95).

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

47

Beispiel 35: 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid :1,61 g (0,004 mol) 4.32 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Das Produkt wird5 aus Ethanol umkristallisiert.

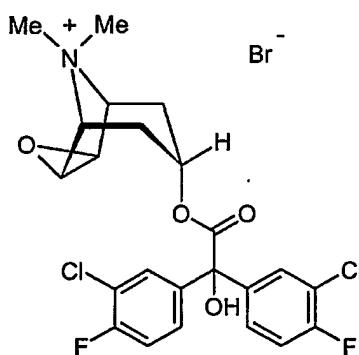
Ausbeute: 1,83 g weiße Kristalle (=92 % d. Th.);

Smp.: 221-222°C; C₂₃H₂₄F₂NO₄xBr (496,35);

Elementaranalyse: berechnet: C (55,66) H (4,87) N (2,82)

gefunden.: C (55,49) H (4,78) N (2,73).

10

Beispiel 36: 3,3'-Dichlor-4,4'-difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid :0,78 g (0,002 mol) 4.33 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Das Produkt wird15 aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 0,67 g weiße Kristalle (=59 % d. Th.);

C₂₃H₂₂Cl₂F₂NO₄xBr (565,24);

Elementaranalyse: berechnet: C (48,87) H (3,92) N (2,48)

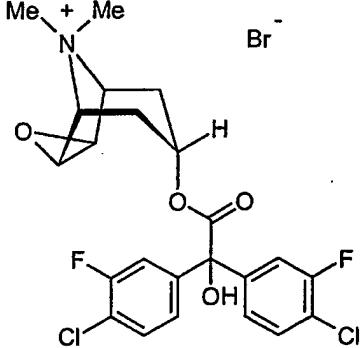
gefunden.: C (48,87) H (3,81) N (2,46).

20

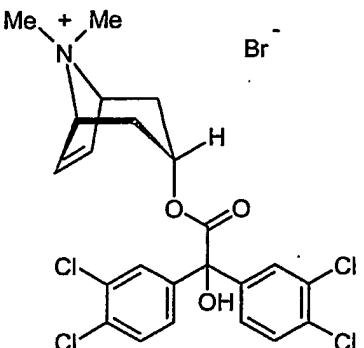
WO 02/32898

PCT/EP01/11243

48

Beispiel 37: 4,4'-Dichlor-3,3'-difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid :

2,4 g (0,0051 mol) 4.35 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Das Produkt wird
 5 aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute: 2,45 g weiße Kristalle (=85 % d. Th.);
 Smp.: 211-212°C; C₂₃H₂₂Cl₂F₂NO₄xBr (565,24).

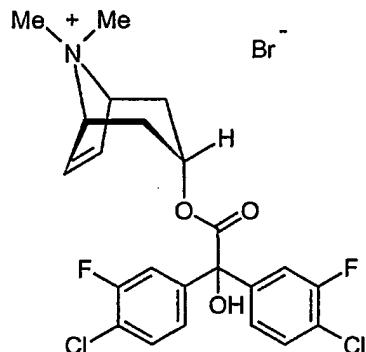
Beispiel 38: 3,3',4,4'-Tetrachlorbenzilsäuretropenoester-Methobromid :

10 1,8 g (0,00369 mol) 4.36 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Das Produkt wird aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.
 Ausbeute: 2,01 g weiße Kristalle (=93 % d. Th.);
 Smp.: 245-246°C; C₂₃H₂₂Cl₄NO₃xBr (582,15);
 15 Elementaranalyse: berechnet: C (47,45) H (3,81) N (2,41)
 gefunden.: C (47,27) H (3,82) N (2,36).

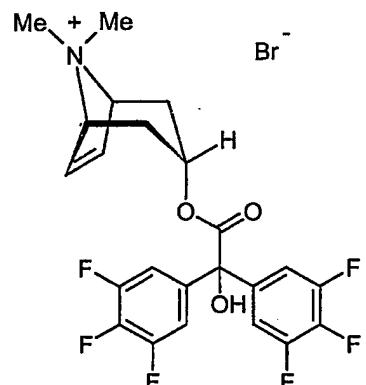
WO 02/32898

PCT/EP01/11243

49

Beispiel 39: 4,4'-Dichlor-3,3'-difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid :

2,5 g (0,0055 mol) 4.34 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Das Produkt wird
 5 aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute: 1,53 g weiße Kristalle (=51 % d. Th.);
 Smp.: 229-231°C; C₂₃H₂₂Cl₂F₂NO₃xBr (549,24).

Beispiel 40: 3,3',4,4',5,5'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid :

10 1,7 g (0,0037 mol) 4.37 werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Das Produkt wird
 aus Aceton ausgerührt. Ausbeute: 1,9 g weiße Kristalle (=92 % d. Th.);
 Smp.: 241-242°C; C₂₃H₂₀F₆NO₃xBr (552,32).
 Elementaranalyse: berechnet: C (50,02) H (3,65) N (2,54)
 15 gefunden.: C (50,09) H (3,61) N (2,49).

Wie gefunden wurde, zeichnen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel 1
 durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus.
 Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die
 20 erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 aufgrund ihrer pharmazeutischen
 Wirksamkeit als Anticholinergikum bevorzugt zur Anwendung gelangen können.
 Dies sind beispielsweise die Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive
 pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Die Verbindungen
 der allgemeinen Formel 1 können ferner zur Behandlung vagal bedingter

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

50

Sinusbradykardien und zur Behandlung von Herz-Rhythmus-Störungen zum Einsatz gelangen. Generell lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen ferner zur Behandlung von Spasmen beispielsweise im Gastrointestinaltrakt mit therapeutischem Nutzen einsetzen. Sie können ferner bei der Behandlung von

5 Spasmen in harnableitenden Wegen sowie beispielsweise bei Menstruationsbeschwerden zum Einsatz gelangen.

Von den vorstehend beispielhaft aufgeführten Indikationsgebieten, kommt der Therapie von Asthma und COPD mittels der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 ein besondere Bedeutung zu.

10

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen der Formel 1 zur Anwendung gelangen. Gegebenenfalls können die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen eingesetzt werden.

15 Es handelt sich hierbei insbesondere um Betamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, Leukotriens-Antagonisten und Corticosteroiden, sowie Wirkstoffkombinationen davon.

Als Beispiel für Betamimetika, die erfindungsgemäß mit den Verbindungen der

20 Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können, seien genannt Verbindungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reoproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin, Tolubuterol, 4-Hydroxy-7-[2-{[2-{[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl}ethyl]-amino}ethyl]-2(3H)-25 benzothiazolon, 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on, 1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-*tert.*-butylamino)ethanol und 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(*tert.*-butylamino)ethanol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und Hydrate. Besonders bevorzugt gelangen als Betamimetika solche Wirkstoffe in Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der

51

Formel 1 zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Fenoterol, Formoterol, Salmeterol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-

5 propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer

10 Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und Hydrate. Von den vorstehend genannten Betamimetika kommt hierbei den Verbindungen Formoterol und Salmeterol gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze

15 und Hydrate besondere Bedeutung zu.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Fumarat Methansulfonat und Xinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze im Falle des Salmeterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Xinafoat,

20 von denen die Sulfate und Xinafoate besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung sind Salmeterol x ½ H₂SO₄ und Salmeterolxinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze im Falle des Formoterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Fumarat, von denen das Hydrochlorid und Fumarat besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist

25 Formoterolfumarat.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Corticosteroiden, die gegebenenfalls in Kombination mit den Verbindungen der Formel 1 zum Einsatz gelangen können, Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide, Rofleponide, GW 215864, KSR 592, ST-126 und Dexametasone. Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Corticosteroide ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide und Dexametasone, wobei hier dem Budesonid, Fluticasone, Mometasone und Ciclesonide, insbesondere dem Budesonid und dem Fluticasone eine besondere Bedeutung zukommt. Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung statt der Bezeichnung Corticosteroide auch nur die Bezeichnung Steroide verwendet. Eine Bezugnahme auf Steroide schließt im Rahmen der

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

52

vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf Salze oder Derivate, die von den Steroiden gebildet werden können, mit ein. Als mögliche Salze oder Derivate werden beispielsweise genannt: Natriumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder Euroate.

5 Gegebenenfalls können die Corticosteroide auch in Form ihrer Hydrate vorliegen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Dopamin-Agonisten, die gegebenenfalls in Kombination mit den Verbindungen der Formel 1 zum Einsatz gelangen können, Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe

10 bestehend aus Bromocriptin, Cabergolin, Alpha-Dihydroergocryptin, Lisurid, Pergolid, Pramipexol, Roxindol, Ropinirol, Talipexol, Tergurid und Viozan. Bevorzugt werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung Dopamin-Agonisten als Kombinationspartner mit den Verbindungen der Formel 1 eingesetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Pramipexol, Talipexol und Viozan, wobei Pramipexol eine besondere .
15 Bedeutung zukommt. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten Dopamin-Agonisten schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze und gegebenenfalls deren Hydrate ein. Unter den physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die von den vorstehend genannten
20 Dopaminagonisten gebildet werden können, werden beispielsweise pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure und Maleinsäure sind.

25

Als Beispiel für Antiallergika, die erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können, seien genannt Epinastin, Cetirizin, Azelastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Mizolastin, Ketotifen, Emedastin, Dimetinden, Clemastin, Bamipin, Cexchlorpheniramin, Pheniramin, Doxylamin,

30 Chlorphenoxamin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Promethazin, Ebastin, Desloratidin und Meclozin. Bevorzugte Antiallergika, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung in Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 zum Einsatz gelangen können, sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Epinastin, Cetirizin, Azelastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin,
35 Ebastin, Desloratidin und Mizolastin wobei Epinastin und Desloratidin besonders bevorzugt sind. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten Antiallergika schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein.

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

53

Als Beispiel für PAF-Antagonisten, die erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können seien genannt

4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-2-[3(4-morpholinyl)-3-propanon-1-yl]-6H-thieno-[3,2-f] [1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

5 6-(2-Chlorphenyl)-8,9-dihydro-1-methyl-8-[(4-morpholinyl)carbonyl]-4H,7H-cyclopenta-[4,5]thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin.

Geeignete Anwendungsformen zur Applikation der Verbindungen der Formel 1 sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen etc.

10 Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung ist (insbesondere bei der Behandlung von Asthma oder COPD) die inhalative Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) sollte jeweils im Bereich von 0,05 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen. Entsprechende Tabletten können beispielsweise
15 durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginäsäre, Bindermitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose,
20 Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln,
25 beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten

30 Hilfsstoffe verwendet werden können.
Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder
35 Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

54

Lösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalosalzen der Ethylenediamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der

5 Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilfslösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen

10 enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inertem Träger, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol

15 beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline,

20 Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sufitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

25

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, bei der Therapie von Asthma oder COPD vorzugsweise inhalativ.

Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und

30 Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder
35 Farbstoffen versetzt werden.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist naturgemäß stark von der Applikationsart und der zu therapiierenden Erkrankung abhängig. Bei inhalativer Applikation zeichnen sich die Verbindungen der Formel 1 bereits bei Dosen im µg-

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

55

Bereich durch eine hohe Wirksamkeit aus. Auch oberhalb des µg-Bereichs, lassen sich die Verbindungen der Formel 1 sinnvoll einsetzen. Die Dosierung kann dann beispielsweise auch im Grammbereich liegen. Insbesondere bei nicht inhalativer Applikation können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit höherer Dosierung

5 appliziert werden (beispielsweise, aber nicht limitierend im Bereich von 1 bis 1000mg).

Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

10 Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff	100 mg
15	Milchzucker	140 mg
	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Magnesiumstearat	5 mg

20		500 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet.

25 Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

B)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
30	Wirkstoff	80 mg
	Milchzucker	55 mg
	Maisstärke	190 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
35	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	2 mg

		400 mg

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

56

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet,
5 welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C) Ampullenlösung

10

Wirkstoff	50 mg
Natriumchlorid	50 mg
Aqua pro inj.	5 ml

15 Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

20

D) Dosieraerosol

25

Wirkstoff	0,005
Sorbitantrioleat	0,1
Monofluortrichlormethan und Difluordichlormethan 2 : 3	ad 100

Die Suspension wird in einen üblichen Aerosolbehälter mit Dosierventil gefüllt. Pro Betätigung werden vorzugsweise 50 µl Suspension abgegeben. Der Wirkstoff kann 30 gewünschtenfalls auch höher dosiert werden (z.B. 0.02 Gew.-%).

E) Lösungen (in mg/100ml)

35

Wirkstoff	333.3 mg
Formoterolfumarat	333.3 mg
Benzalkoniumchlorid	10.0 mg
EDTA	50.0 mg
HCl (1n)	ad pH 3.4

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

57

Diese Lösung kann in üblicher Art und Weise hergestellt werden.

F) Inhalationspulver

5	Wirkstoff	6 µg
	Formoterolfumarat	6 µg
	Lactose Monohydrat	ad 25 mg

Die Herstellung des Inhaltionspulvers erfolgt in üblicher Art und Weise durch
10 Mischen der einzelnen Bestandteile.

G) Inhalationspulver

15	Wirkstoff	10 µg
	Lactose Monohydrat	ad 5 mg

Die Herstellung des Inhaltionspulvers erfolgt in üblicher Art und Weise durch
Mischen der einzelnen Bestandteile.

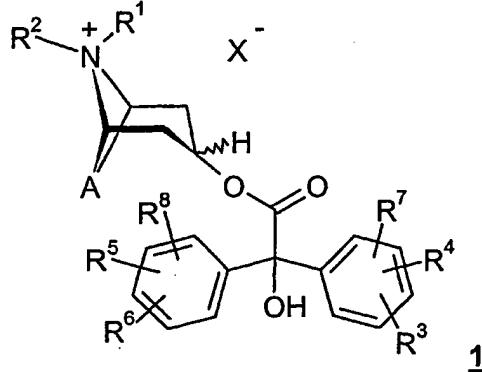
WO 02/32898

PCT/EP01/11243

58

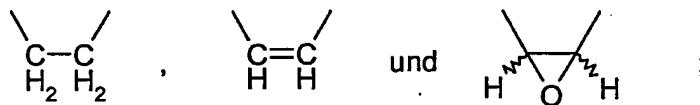
Patentansprüche

1) Verbindungen der allgemeinen Formel 1



5 worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X- ein einfach negativ geladenes Anion,

R1 und R2 C1-C4-Alkyl, welches gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen 10 substituiert sein kann;

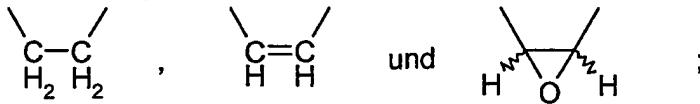
R3, R4, R5, R6, R7 und R8, gleich oder verschieden, Wasserstoff, C1-C4-Alkyl, C1-C4-Alkyloxy, Hydroxy, CF3, CN, NO2 oder Halogen, mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R3, R4, R5, R6, R7 und R8 nicht Wasserstoff ist,

15 bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

2) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1,

worin

20 A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, Methylsulfat, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat;

R1 und R2 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus der Gruppe 25 bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann;

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

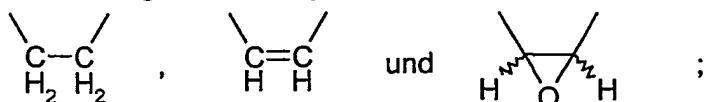
59

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 , gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF_3 oder NO_2 , mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 nicht Wasserstoff ist,

5 bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

3) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1 oder 2, worin

10 A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X - Bromid;

R^1 und R^2 gleich oder verschieden Methyl oder Ethyl;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 , gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl,

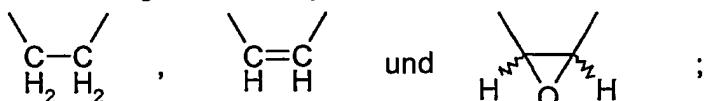
15 Methyloxy, Fluor, Chlor oder Brom, mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 nicht Wasserstoff ist,

bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

20 4) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1, 2 oder 3,

worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X - Bromid;

25 R^1 und R^2 gleich oder verschieden Methyl oder Ethyl;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 , gleich oder verschieden, Wasserstoff, Fluor, Chlor oder

Brom, mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der

Reste R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 nicht Wasserstoff ist,

bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen

30 der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

WO 02/32898

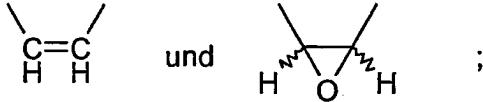
PCT/EP01/11243

60

5) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4,

worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



5 X - Bromid;

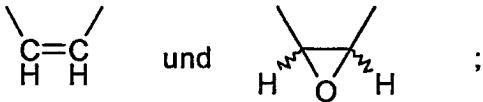
R¹ und R² gleich oder verschieden Methyl oder Ethyl;R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom, mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ nicht Wasserstoff ist,

10 bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

6) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 5,

worin

15 A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X - Bromid;

R¹ und R² Methyl;R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ nicht Wasserstoff ist,

bedeuten, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

25 7) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 als Arzneimittel.8) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von

30 Erkrankungen, in denen Anticholinergika einen therapeutischen Nutzen entfalten können.

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

61

9) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma, COPD, vagal bedingter Sinusbradykardien, Herz-Rhythmus-Störungen, Spasmen im Gastrointestinaltrakt, Spasmen in harnableitenden Wegen und

5 Menstruationsbeschwerden.

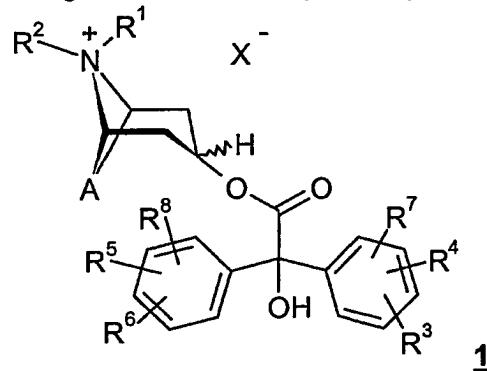
10) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 oder deren physiologisch verträgliche Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen

10 Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

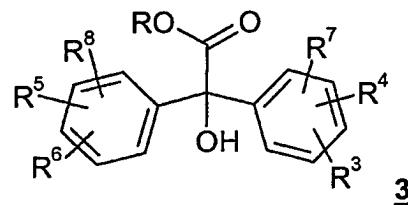
11) Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet daß diese neben einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel 1 ferner wenigstens einen weiteren Wirkstoff enthalten, der ausgewählt ist aus der Gruppe

15 der Betamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, Leukotrien-Antagonisten und Steroide.

12) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1



20 worin A, X- und die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, die in den Ansprüchen 1 bis 6 genannten Bedeutungen haben können, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem ersten Schritt eine Verbindung der allgemeinen Formel 3

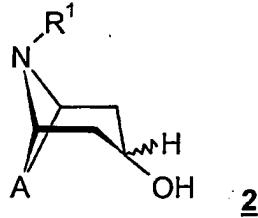


25 worin die Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die in den Ansprüchen 1 bis 6 genannten Bedeutungen haben können und R C₁-C₄-Alkyl bedeutet mit einer Verbindung der Formel 2

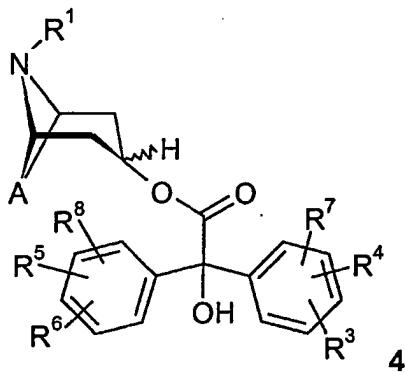
WO 02/32898

PCT/EP01/11243

62

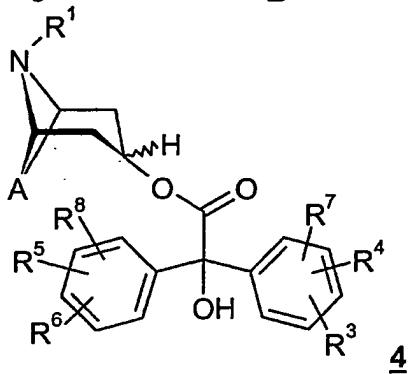


worin A und R¹ die in den Ansprüchen 1 bis 6 genannten Bedeutungen haben können zu einer Verbindung der Formel 4



5 worin A und die Reste R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, die in den Ansprüchen 1 bis 6 genannten Bedeutungen haben können, umsetzt und diese anschließend durch
6 Umsetzung mit einer Verbindung R²-X, worin R² und X die in den Ansprüchen 1 bis
7 6 genannten Bedeutungen haben können zu einer Verbindung der Formel 1
8 quaternisiert.

13) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel 4

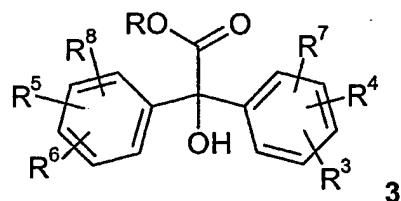


9 worin A und die Reste R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸, die in den Ansprüchen 1 bis
10 6 genannten Bedeutungen haben können.

WO 02/32898

PCT/EP01/11243

63

14) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel 3

worin R C₁-C₄-Alkyl bedeutet und die Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die in den
5 Ansprüchen 1 bis 6 genannten Bedeutungen haben können.